

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

ANNÉE 1968-1969

N° 8

Première Thèse :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE COMPOSES ORGANIQUES
HETEROCYCLIQUES DU BORE**

Deuxième Thèse :

Propositions données par la Faculté

THÈSES

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

Présentées et soutenues publiquement

le 2 Octobre 1968

par

Suzanne LE RESTE

née le 16 Décembre 1941

Pharmacien

Licenciée ès Sciences

Chercheur I. N. S. E. R. M.

Membres du Jury : Monsieur le Professeur PLOQUIN, Président
Monsieur le Professeur GUIHARD, Juge
Monsieur le Professeur ROUZET, Juge

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

ANNÉE 1968-1969

N° 8

Première Thèse :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE COMPOSES ORGANIQUES
HETEROCYCLIQUES DU BORE**

Deuxième Thèse :

Propositions données par la Faculté

THÈSES

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

Présentées et soutenues publiquement

le 2 Octobre 1968

par

Suzanne LE RESTE

née le 16 Décembre 1941

Pharmacien

Licenciée ès Sciences

Chercheur I. N. S. E. R. M.

Membres du Jury : Monsieur le Professeur PLOQUIN, Président
Monsieur le Professeur GUIHARD, Juge
Monsieur le Professeur ROUZET, Juge

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

ANNEE 1988-1989

Thèse de

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE COMPOSES ORGANIQUES
HETEROCYCLIQUES DU BORE

Présentée par

Présentation donnée par la Faculté



THESES

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 2 octobre 1988

par

Suzanne LE RESTE

née le 15 décembre 1962

Chimiste

Université de Nantes

Faculté de Pharmacie

Je soussigné, M. le Docteur en Pharmacie, certifie que la thèse de Mlle Suzanne Le Reste a été présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 1988.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE NANTES

Doyens honoraires de la Faculté : MM. AUVIGNE, BOQUIEN

Professeurs honoraires de l'Ecole de plein exercice, de l'Ecole Nationale
et de la Faculté :

MM. DALLONGEVILLE, GIROIRE, GUERITHAULT, GUEGUEN, LEROUX, PERRIN, PICARD.

Doyen : M. J.P. KERNEIS

Assesseurs : MM. A. FOUCAUD, E. CORNET

PROFESSEURS TITULAIRES DE CHAIRE

MM.

F. BARON	O.R.L.
S. BERNARD	Biochimie médicale
Y. BOQUIEN	Clinique médicale B
R. BUREAU	Clinique chirurgicale infantile et orthopédique
Y. BUREAU	Clinique dermatologique
J. DELAIRE	Clinique stomatologique
F. CORNET	Clinique chirurgie thoracique et cardiovasculaire
P. DESCUNS	Clinique neuro-chirurgicale
L. DUMORTIER	Médecine sociale et médecine du travail
A. FOUCAUD	Botanique et Cryptogamie
J. GRISLAIN	Clinique médicale infantile
R. GUIHARD	Physique
J. GUILLON	Pathologie médicale
J. HOREAU	Clinique médicale A
P. HOULNE	Clinique obstétricale
J.P. KERNEIS	Anatomie pathologique
J. LEGRAND	Clinique ophtalmologique
E.P. LOSSOUARN	Chimie pharmaceutique
P. MALVY	Pathologie chirurgicale
R. MONNET	Matière médicale et Pharmacologie
M. MOSSEAU	Clinique chirurgicale
M. NEDELEC	Clinique urologique
J. PLOQUIN	Pharmacie chimique
M. ROUZET	Pharmacie galénique
J. SOURDILLE	Clinique traumatologique
Y. STEPHAN	Pharmacodynamie et Chimie biologique Pharmaceutique
J. TUSQUES	Histologie et Embryologie
P. VERAN	Thérapeutique
C. VERMEIL	Parasitologie et Pathologie exotique
F. VIOLETTE	Physiologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

F. GILLOT	Pédiatrie
P. MINICONI	Médecine générale
Mme MUSSINI-MONTELLIER	Anatomie pathologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

J. BARBIN	Anatomie
H. BARRIERE	Dermatologie
H. BOITEAU	Toxicologie
J. GOVIN	Orthopédie
D. GUIHARD	Physique
F. HERVOUET	Ophthalmologie
E. PICHAT	Anatomie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. DILENCE D.	Neuro-Radiologie
---------------	------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

L. BODIC (f.f.)	Médecine générale
A. CATTAN	Cancerologie
A. CHARBONNEL	Neurologie
M. COLLET B	Neuro-chirurgie
J. CORROLLER	Pneumo-Phtisiologie
S. COTTIN	Médecine générale et Thérapeutique
A. COURTIEU	Bactériologie
H. DUPON	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
A. GAILLARD	Stomatologie
P. GALLE	Physique biologique
J.D. GINET	Physiologie
J. GUENEL	Médecine générale
D. HERVOUET	Médecine générale
Mme A.M. HERZOG (f.f.)	Electroradiologie
B. HERZOG	Electroradiologie
G. LEFRANC (f.f.)	Histologie et Embryologie
F. LEGENT (f.f.)	O.R.L.
M. LERAT	Obstétrique
Y. MADEC (f.f.)	Biochimie médicale
R. MAINARD	Clinique médicale infantile
Ch. MOIGNETEAU	Pneumo-Phtisiologie
Mme F. NICOLAS	Médecine légale
P. OUDEA	Médecine générale et Thérapeutique
Mme Y. DE ROECK	Pharmacie galénique
Ch. ROUSSEAU (f.f.)	Sciences naturelles
J. TARDIVEAU	Electroradiologie
P. VERCELLETTO (f.f.)	Neurologie
L. WELIN	Pharmacodynamie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547402_0011

AGREGES EN EXERCICE

MM.

J. AUVIGNE

Urologie

A. SILVESTRE DE FERRON

Chirurgie générale

Secrétaire de la Faculté

M.E. BOULESTEIX

Conservateur de la Bibliothèque
de l'Université

Mme GALKOWSKI

A la mémoire de mes GRANDS-PARENTS.

A la mémoire de mon PARRAIN.

A mes PARENTS

A mon FIANCÉ.

A mes SOEURS, FRÈRE et BEAU-FRÈRE

A ma MARRAINE

et à toute ma FAMILLE.

A tous mes AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PLOQUIN

Professeur de Pharmacie Chimique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Monsieur le Professeur,

Depuis quatre ans nous avons eu l'honneur de travailler dans votre Laboratoire, bénéficiant chaque jour de votre enseignement, de vos conseils et de votre inlassable patience.

C'est avec un grand regret que nous quitterons ce Service si attachant.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance, de notre admiration et de notre profonde affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIHARD

Professeur de Physique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Qui nous a fait l'honneur de juger
notre Thèse.

Nous voudrions qu'Il trouve ici
l'expression de notre profonde
gratitude pour l'intérêt et pour
l'indulgence qu'Il nous a toujours
témoignés.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUZET

Professeur de Pharmacie Galénique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Qui nous a fait l'honneur de juger
notre Thèse.

Nous Lui exprimons nos vifs remerciements
pour son accueil toujours si bienveillant.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Avec l'expression de notre profonde
gratitude.

A MONSIEUR SOUFFLET

Professeur de Lettres au Lycée de Brest
Agrégré de l'Université.

En témoignage de reconnaissance
pour sa sollicitude envers ses
élèves "égarés dans le Scientifique".

A MONSIEUR LE DOYEN VALETTE

Professeur de Pharmacodynamie
de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Qui nous a honorée de son Parrainage
au sein de l'Institut National de la Santé et
de la Recherche Médicale.

Nous lui exprimons nos sentiments les plus
respectueux.

Nous sommes heureux de reconnaître ici
que nous avons pu mener ce travail à bien
en tant que Stagiaire de Recherches à
l'Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TREFOUEL

Directeur honoraire de l'Institut Pasteur

Président de l'Académie des Sciences.

Qui a bien voulu présenter nos
communications à l'Académie des Sciences.
Avec nos remerciements les plus
respectueux.

A MADAME PLOQUIN

en témoignage d'affection.

A TOUS MES CAMARADES DU LABORATOIRE

DE PHARMACIE CHIMIQUE

en témoignage d'amitié.

A MESDAMES DEGREZ, GUILLOTIN et SAUVAGET

A MADEMOISELLE HUBIN

en remerciement de leur aide précieuse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE COMPOSÉS ORGANIQUES

HÉTÉROCYCLIQUES DU BORE

INTRODUCTION

Pages

- Historique - Généralités sur le Bore	1
- Produits de départ	5
- Plan de notre étude	13

PREMIERE PARTIE

- Pyroborates	15
- Borates	35
- Phényl-Borates	43
- Etude infra-rouge	52

DEUXIEME PARTIE

- Borates mixtes	57
- Etude infra-rouge	94

TROISIEME PARTIE

- Aspects Pharmacodynamiques	98
------------------------------------	----

<u>CONCLUSION</u>	107
-------------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	108
----------------------------	-----

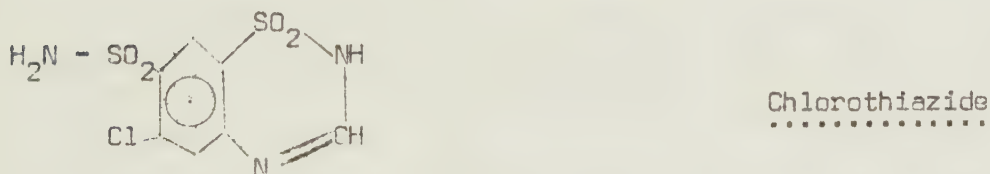
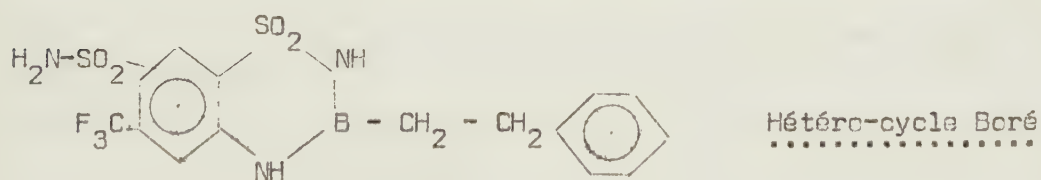
INTRODUCTION

Depuis 1807, année au cours de laquelle Sir Davy annonça l'isolement d'un nouvel élément à partir d'une solution "d'Acide Boracique", la chimie du Bore n'a cessé de prendre de l'importance malgré une période de silence de soixante ans.

Puis l'organisation d'un projet américain, appelé "Projet Zip", fut à l'origine de recherches qui ont rapidement dépassé le but initial, à savoir la mise au point d'un "carburant de haute énergie" (High Energy Fuel). Aujourd'hui, la littérature de la chimie du Bore couvre de nombreux domaines : Industries chimiques minérale et organique; industrie nucléaire (barres de neutralisation dans les réacteurs); industrie agricole; industrie pharmaceutique.

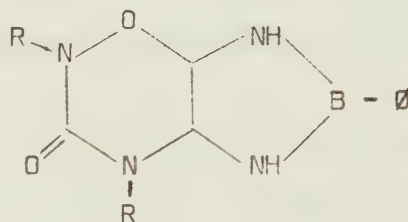
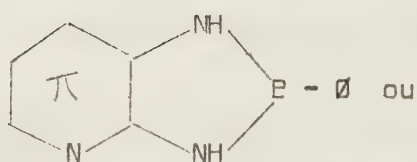
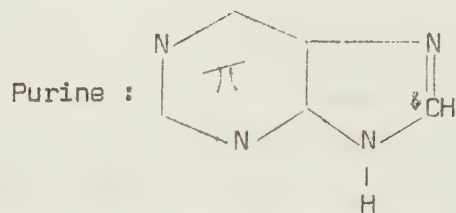
En thérapeutique, le Bore et ses dérivés ne représentent pas une nouveauté, puisque le borax et l'acide borique sont utilisés depuis longtemps en usage externe, mais à partir du moment où ils ont trouvé leur place dans le traitement de l'Epilepsie, l'intérêt des médecins pour ces molécules s'est éveillé, et actuellement la gamme d'action des borates s'étend jusqu'au traitement de la maladie de Basedow et de certaines gastrites.

Les travaux de Monsieur le Professeur CAUJOLLE et de son équipe sur les acides aryl-boroniques ont fait entrer à leur tour les organo-borés dans le domaine médical; récemment une molécule contenant à la fois comme hétéro-atomes B, N et S a été reconnue comme un diurétique d'efficacité au moins comparable à celle du Chlorothiazide (Diurilix).

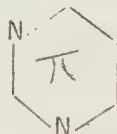
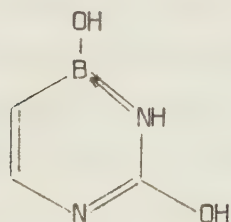


Et depuis les travaux de HUTTER et de ses collaborateurs, on connaît aussi un antibiotique boré naturel : la Boromycine, isolée à partir d'une nouvelle souche de Streptomyces.

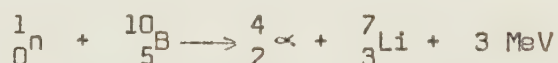
Enfin le Bore peut avoir une double action sur le plan antitumoral : d'une part en entrant dans la constitution d'un antimétabolite purique (ou pyrimidique), et c'est en général le C₈ du noyau Purine qui est remplacé par un Bore :



Pyrimidine :



d'autre part en utilisant son isotope 10 qui par irradiation neutronique libère des particules α et une grande énergie :



De nombreux essais ont été tenté non seulement sur les animaux mais aussi sur des malades.

Le Bore a une structure électronique particulière. Situé dans le groupe III de la classification de Mendeleieff, il a comme numéro atomique (Z) 5 et son état électronique est donc :

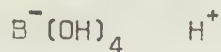


Mais le Bore donnant des composés du type BM_3 , il faut envisager une hybridation des orbitales 2 s et 2 p analogue à l'hybridation des orbitales du Carbone, c'est-à-dire les trois types d'hybridation suivants :

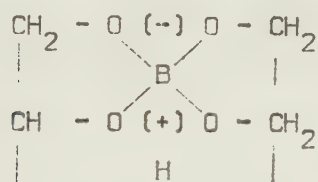
a) Hybridation tétragonale sp^3

Le Bore cherchera à utiliser ses 4 orbitales de liaison et prendra une structure tétraédrique.

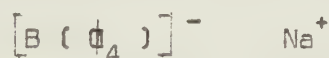
Le déficit électronique sera comblé par le remplissage de l'orbitale selon un type de liaison Δ : cette hybridation sp^3 se traduit par une charge négative sur le Bore : l'exemple le plus simple en est l'acide orthoborique :



C'est également ainsi que l'on explique l'exaltation de l'acidité borique par certains polyols :



et c'est encore un anion tétraédrique $B^{(-)}$ que l'on trouve dans les dérivés du Bore-tétraphényle dont le sel de sodium a une incidence analytique importante (puisque le sel de potassium correspondant est totalement insoluble) :



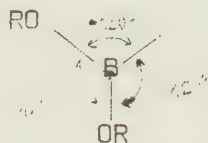
Cette analogie du Bore sp^3 et du Carbone tétraédrique a été confirmée par les travaux de Bauer sur les Boranes : les diagrammes résultant de l'étude des Boranes aux rayons X sont identiques, à un changement d'échelle près, à ceux obtenus avec les alcanes correspondants : ainsi, le diborane B_2H_6 est assimilable à l'éthane, et le tétraborane B_4H_{10} au n Butane.

b) Hybridation trigonale sp^2

Cette hybridation trigonale coplanaire est l'état habituel des borates d'alkyle, des acides aryl boroniques, des halogénures de Bore, etc...

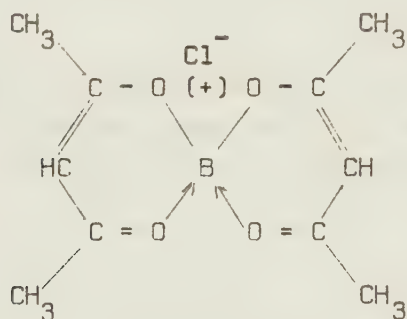
l'orbitale p libre, perpendiculaire au plan des orbitales hybrides pouvant former une liaison avec les électrons libres d'atomes de la molécule : par exemple : sextet π aromatique, électrons libres des atomes d'Oxygène, d'azote, de Soufre... Cette coordination est souvent désignée sous le nom de "coordination-retour".

Les études des diverses propriétés physiques des plus simples alkylborates montrent que la molécule est plane avec des angles de 120° (comme ceux d'un carbone sp^2)

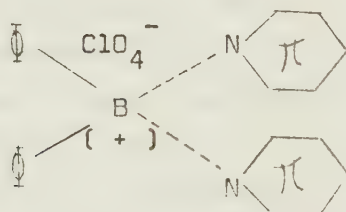


c) Hybridation sp , digonale

Celle-ci est plus difficile et rencontrée plus rarement. Ce mode d'hybridation se trouve dans des complexes obtenus avec l'acétyl-acétone; l' $\alpha\alpha'$ dipyridine, etc...

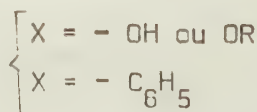


Chlorure de diacétyl-acétonyl-boronium



Perchlorate de $\alpha\alpha'$ dipyridyl diphenyl boronium

Toutes ces considérations, chimiques et pharmacodynamiques, nous ont amenés à envisager la synthèse d'hétérocycles oxygénés du Bore ayant un intérêt thérapeutique. L'objet de ce travail a été la synthèse de dioxo-1-3 borinanes 2, diversement substitués en 2 en particulier.



Pour constituer le noyau dioxo-borinane, nous sommes partis d'acide borique, d'acide phenyl-borique et de diols β .

- Acide Borique. P.M. = 62

L'acide borique $B(OH)_3$ est, au point de vue physico-chimique, une poudre blanche, micro-cristalline, se présentant parfois sous forme de paillettes.

La valeur classique de son point de fusion est $185^{\circ}C$, certains auteurs indiquent $170^{\circ}C$; ce point de fusion est difficile à déterminer parce que sous l'influence de la chaleur, l'acide borique se déshydrate, et se transforme d'abord en acide métaborique, puis en anhydride borique, ces divers composés formant des eutectiques.

C'est un acide faible; mais il a la propriété bien connue de donner des complexes, avec les polyols α , tels qu'il peut alors être dosé comme un acide fort.

Au point de vue qualitatif, on le caractérise facilement par la coloration verte que donnent ses esters organiques lorsqu'ils sont projetés dans une flamme.

Sa solubilité dans l'eau est de :

- 1,95 g % à $0^{\circ}C$
- 5,15 g % à $21^{\circ}C$
- 39 g % à $100^{\circ}C$

Il entre dans la composition de nombreuses préparations à usage externe : collyres, pommades, etc...

Au point de vue toxicité, la question a été très discutée.

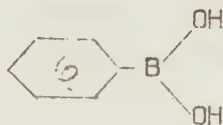
Certains considèrent l'acide borique comme peu toxique pour toutes les espèces animales, quelle que soit la voie d'administration, et, en fonction de cela, VERTAN a utilisé souvent 15 à 30 g d'acide borique sans effets nocifs sérieux alors que selon les cas, 2 à 5 g sont des quantités déclarées mortelles. Toutes ces doses sont valables à conditions que le fonctionnement rénal soit normal.

Actuellement, grâce aux travaux de N. Phu Lich, il est établi :

- que la toxicité aiguë et subaiguë est faible.
- que la toxicité à long terme révèle que le Bore est un poison cumulatif.
- que le mode d'administration a beaucoup d'importance.
- que le Bore accumulé s'élimine au bout de 15 jours de régime normal.
- que la localisation de ces accumulations de Bore intéresse : coeur, thyroïde, poumons, reins, cerveau et pas uniquement le cerveau comme il est communément répandu.
- que le caractère cumulatif du Bore n'existe plus dans des complexes comme les borotartrates, etc...

- L'acide Benzène Boronique

souvent appelé acide phényl borique, est le chef de file des acides aryl-boroniques. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline beige-clair.

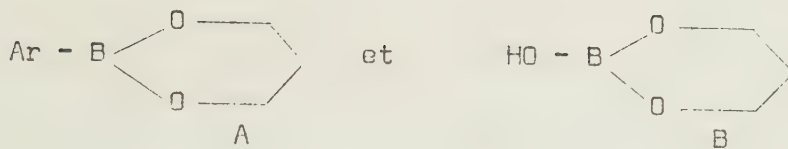


P.M. = 122

P.F. = 216°C - 214°C

Comme le fait remarquer LAPPERT, cette valeur peut varier selon les auteurs en raison de la facile transformation de cet acide en anhydride.

La coordination du noyau aromatique et de l'atome de Bore par les électrons π de l'un et l'orbitale p libre de l'autre, donne à la liaison $\text{C} - \text{B}$ un caractère de double liaison et fixe le Bore plus solidement dans une configuration trigonale sp^2 . Le Bore n'a plus aussi intensément son caractère électro-positif et l'approche des agents de polarité contraire se fera moins facilement. De tous les acides aryl boroniques, c'est l'acide phényl boronique qui donne les esters les moins résistants à l'hydrolyse. Nous l'avons cependant utilisé pour comparer les structures A et B parce qu'il est d'accès plus facile que ses homologues.



En vue d'une application thérapeutique, il faudrait envisager de réaliser ces esters avec des acides aryl boriques substitués : tolyl, anisyl, les substitutions carboxyliques, p. amino, p. halogéno seraient à envisager aussi, mais il pourrait y avoir apparition de propriétés nouvelles.

Les aryl boronates sont synthétisés depuis longtemps et leurs propriétés pharmacodynamiques sédatives et anti-épileptiques ont été mises en application par CAUJOLLE et coll. avec un p. tolyl borate : I.S. 813.

Au point de vue toxicité, CAUJOLLE et GAYREL ont déterminé la dose létale de l'acide phényl boronique pour un chien chloralosé par perfusion intra-veineuse : 420 mg/kg (méthode de Tiffeneau).

Au point de vue analytique, outre la possibilité de l'hydrolyse totale ramenant à un dosage d'acide borique, il y a un dosage iodométrique rapporté par GAYREL et ROUZET.

- Les β glycols

Les glycols avec leurs deux fonctions hydroxylées en position 1-3 sont des agents très favorables à la formation de cycles et avec l'acide borique ou phényl borique, à la formation de cycles hexagonaux.

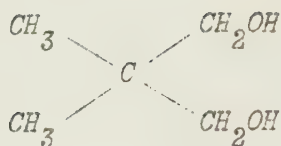


D'autre part, leurs squelettes se retrouvent souvent dans des molécules actives en thérapeutique : par exemple :

- méthyl -2 propyl-2 propanediol 1-3 du Meprobamate,
- cresoxy propanediol 1-3 du Décontractil...

Nous avons utilisé :

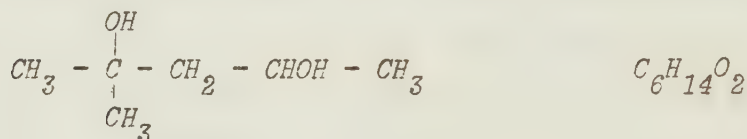
Neopentyl - Glycol : dimethyl 2-2 propanediol 1-3



$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$
 P.M. = 104
 P.F. = 127°C

Produit blanc cristallisé
 (fourni par Eastmann Kodak puis Touzart et Matignon)
 soluble dans l'eau - très soluble dans l'alcool et l'éther.

Hexylène glycol : méthyl 2 - pentanediol 2-4



Liquide incolore, épais - odeur fade.

P.M. = 118

P.E. = 198°C (760 mm Hg)

$n_D^{20} = 1,4276$

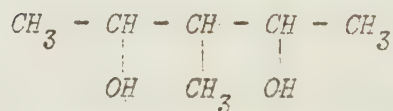
(l'alcool utilisé avait un indice de réfraction : $n_D^{20} = 1,4269$)

$d^{20} = 0,923$

Soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther.

Méthyl 3 - pentanediol 2-4 :

Isomère du précédent : $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$



Liquide incolore et épais (Laboratoires Aldrich)

P.M. = 118

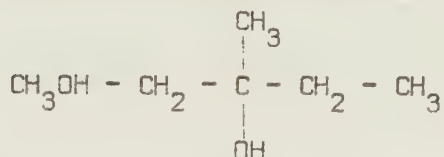
P.E. = 146°C (760 mm Büchi)

$$n_D^{20} = 1,4425$$

$$D^{(25)} = 0,934$$

Méthyl 3 - Pentanediol 1-3

$C_6H_{14}O_2$ - Isomère des précédents



P.M. = 118

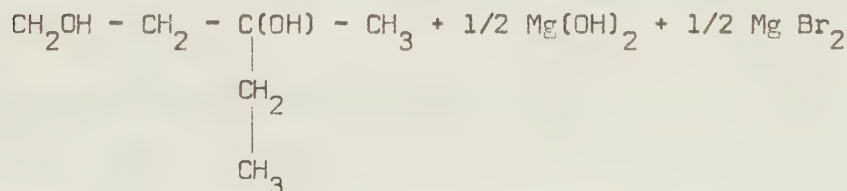
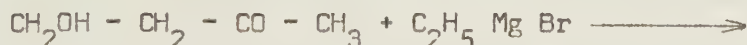
P.E. = 110°C (15mm)

$$n_D^{24} = 1,4480$$

$$D^{(25)} = 0,9872$$

Liquide épais, très légèrement coloré en jaune.

Synthétisé au laboratoire par une réaction de Grignard à partir de hydroxy 4 - butanone 2 [caractères de la hydroxy 4 - butanone 2 redistillée : P.E. = 73-75°C (5mm Hg) - $n_D = 1,4286$ (25°5)] et de bromure d'éthyl magnésium.



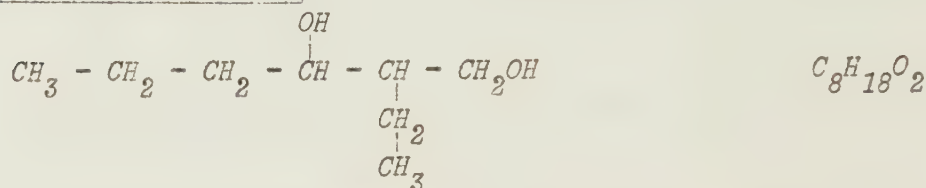
L'isolement du glycol final est long : en effet, la présence de la fonction alcool primaire en α d'un carbone sans substituant accentue le caractère hydrophile de cette molécule qui passe dans la phase aqueuse acétique provenant de la destruction des alcoolates magnésiens. L'extraction de l'alcool à partir de cette phase aqueuse a été faite en continu, par de l'éther après neutralisation et saturation par du carbonate acide de sodium. Le rendement n'est pas très bon. L'extraction est suivie sur la couche aqueuse au moyen de la réaction colorée du quinoléino-vanadate de pipéridine avec les alcools.

La structure de notre alcool a été vérifiée par spectrographie I.R. :

il y avait disparition de la bande C = O à 1700 cm⁻¹.

Cet alcool avait été synthétisé en 1932 par PFAU et PLATTNER en passant par les esters glycidiques.

Ethyl Hexanediol :



Glycol inscrit à la pharmacopée américaine (XVII - USP - p. 247)

Liquide incolore épais - à odeur fade.

P.M. = 146

P.E. = 240° à 250°c (p. atm.)

D⁽²⁵⁾ = 0,936 à 0,940

n_D²⁵ = 1,4465 à 1,4515

L'indice de l'alcool utilisé provenant des usines de Melle :

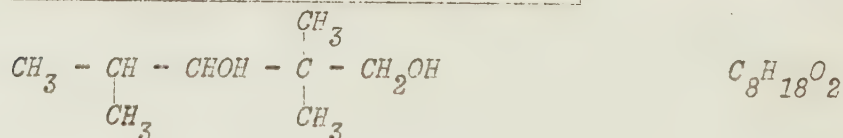
n_D²⁰ = 1,4490

Miscible à l'alcool, au chloroforme, à l'éther.

1 ml se dissout dans 50 ml d'eau.

Est utilisé en usage externe sur la peau et les vêtements comme insectifuge.

Triméthyl (2-2-4) Pentanediol (1-3)



Isomère du précédent.

Solide blanc cristallisé

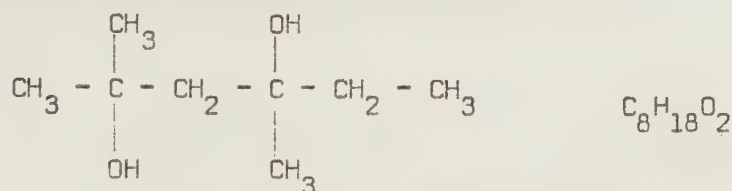
P.M. = 146

P.F. = 46°C

(produit Eastman - Kodak)

a été suggéré dans des formules pour insectifuges.

Diméthyl 2-4 - Hexanediol 2-4



Isomère des précédents.

Liquide incolore - visqueux - odeur fade

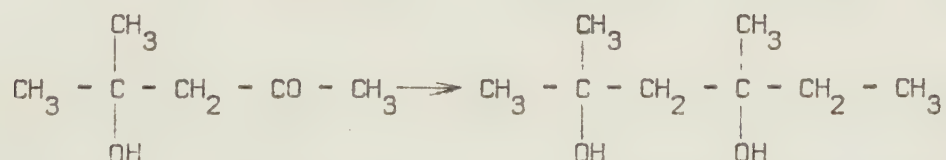
P.M. = 146

P.E. = 100°C (5 mm Hg)

$n_D^{22} = 1,4412$

$D^{(25)} = 0,943$

Synthétisé au laboratoire par une réaction de Grignard : on fait agir, sur une cétone-alcool : Hydroxy 4 - méthyl 4 - pentanone 2 (Caractères de la hydroxy 4 - méthyl 4 - pentanone 2 : liquide incolore - $n_D^{22} = 1,4231$ - la littérature donne : 1,4300 - P.E. = 165°C, D = 0,930), du bromure d'éthyl magnésium :



Cet alcool avait déjà été préparé par HERMANS d'une part et GRIGNARD et FLUCHAIRE d'autre part par la même méthode.

Les constantes mesurées sont en accord avec celles que ces auteurs ont publiées :

P.E. (5 mm) = 99° - 100° (Hermans)
= 94° - 95° (Grignard - Fluchaire)

$D_4^{20} = 0,9215$ (Hermans)

$D_4^{15} = 0,9212$ (Grignard - Fluchaire)

$n_D^{20} = 1,4417$ (Hermans)

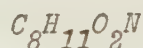
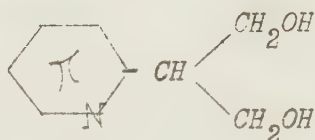
$n_D^{15} = 1,4437$ (Grignard - Fluchaire)

Insoluble dans l'eau.

Nous avons aussi vérifié la pureté du produit préparé par l'absence d'absorption à 1700 cm^{-1} en spectrographie I.R., caractéristique du groupe carbonyle.

Pyridyl - propanediol 1-3

(Produit Aldrich)



Cristaux blancs

P.F. = 80°C

P.M. = 153

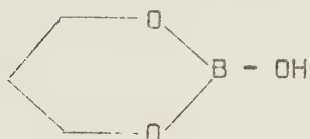
Solubilités (25°C) :

- très soluble dans l'eau, l'alcool.
- soluble dans l'acétone.
- légèrement soluble dans le chloroforme et le dichloro éthane 1-2.
- insoluble dans l'éther, le benzène...

Outre l'intérêt de solubilisation qu'offre la formation des sels de la fonction amine tertiaire, dans des composés insolubles dans l'eau, ce β glycol biprimaire présente celui de la présence de l'hétérocycle pyridinique, intéressant du point de vue pharmacodynamique.

Le noyau dioxab-orinane se forme facilement et se trouve à la base de la synthèse de nombreuses molécules. On peut distinguer deux sortes de composés à noyau dioxab-orinane :

- d'une part les dérivés Bore-alkoxylés de formule générale :



(1)

ou



(2)

- d'autre part les dérivés Bore-alkylés ou Bore-arylés de formule générale :



ou



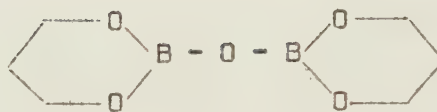
Dans une première partie, nous verrons ces deux catégories de produits, puis nous étudierons dans une seconde partie des dérivés proches de ceux de la formule (2), mais dans laquelle R représente un radical lui-même fonctionnel : amine ou amino-alcool.

Enfin, nous verrons quelle peut être l'incidence thérapeutique de tels composés.

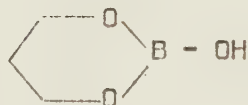
PREMIERE PARTIE

Nous verrons :

- Les PYROBORATES



- Les BORATES



- Les PHENYL - BORATES

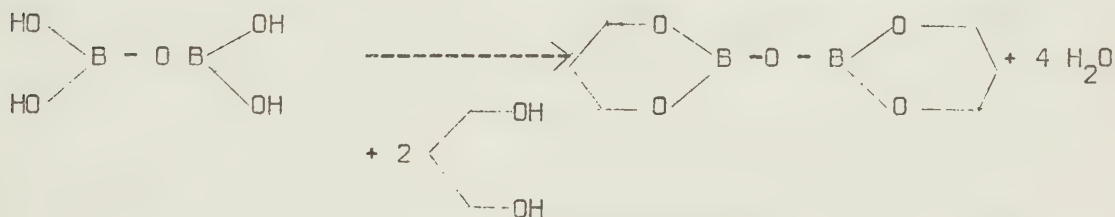


- RESULTATS d' ETUDE des SPECTRES INFRA - ROUGES

PYROBORATES ou

Bis Dioxa 1,3 Oxy 2 Borinanes.

Les bis dioxa 1,3 oxy 2 borinanes sont appelés aussi pyroborates parce qu'ils sont alors considérés comme des esters de l'acide pyroborique :



Ils sont utilisés depuis quelques années dans des carburants pour en augmenter le rendement et diminuer voire prévenir, la formation de dépôts. Nous les trouvons signalés non seulement dans des brevets de la British Petroleum Compagny mais encore dans l'ouvrage théorique sur la chimie des organo-borés de STEINBERG.

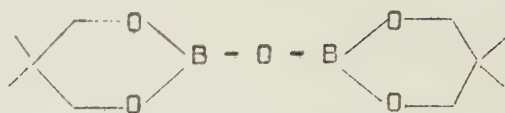
Ils sont obtenus par entraînement azéotropique de l'eau formée au cours de la réaction entre un β glycol et l'acide ortho-borique :



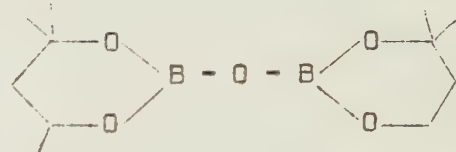
β glycol

Nous avons préparé ainsi les Pyroborates de :

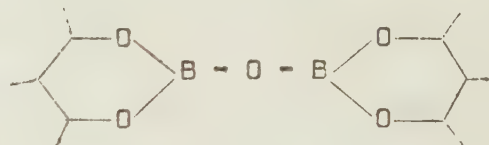
- néopentyl glycol :
 $\text{CH}_2\text{OH} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2\text{OH}$



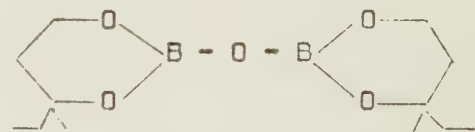
- hexylène glycol :
 $\text{OH} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$



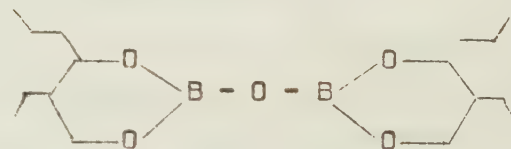
- méthyl 3 pentanediol 2-4 :
 $\text{CHOH}(\text{CH}_3) - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CHOH}(\text{CH}_3)$



- méthyl 3 pentanediol 1-3 :
 $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OH}$



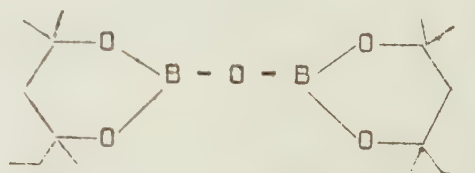
- ethyl hexanediol :
 $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) - \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$



- triméthyl 2-2-4 pentanediol :
 $\text{CH}_2\text{OH} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CHOH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$



- diméthyl 2-4 hexanediol 2-4 :
 $\text{HOC}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OH}$

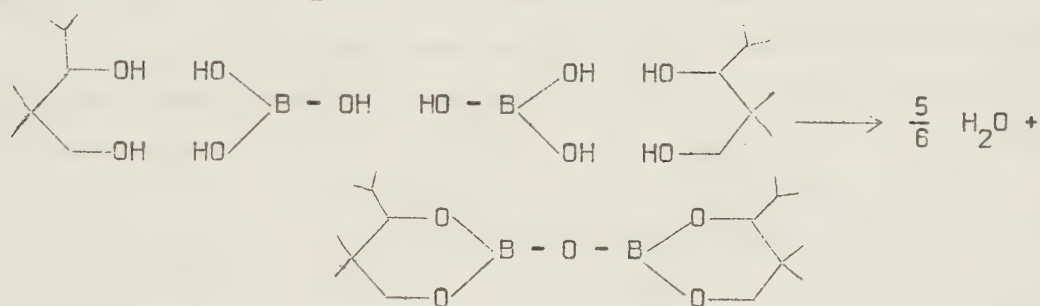


Indiquons à titre d'exemple la préparation du Pyroborate de triméthyl 2-2-4 pentanediol 1-3 :

Dans un ballon à plusieurs tubulures de 1000 ml muni d'un séparateur de Dean-Stark, surmonté d'un réfrigérant, on place :

- $\frac{M}{3}$ d'acide borique : soit 20,7 g
- $\frac{M}{3}$ de glycol choisi, ici 48,7 g
- et 250 ml de xylène.

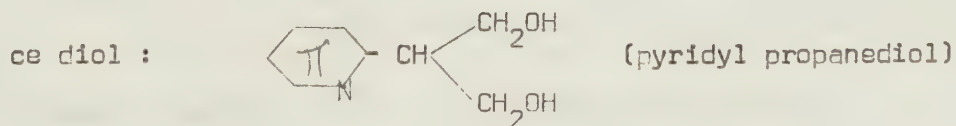
Ce mélange est chauffé. La vapeur d'eau entraînée par les vapeurs de xylène se condense dans le séparateur de Dean-Stark et la réaction est terminée lorsque la déshydratation est totale. L'eau recueillie correspond effectivement à $\frac{5}{6}$ (H_2O) : soit 15 ml.



Pour isoler le pyroborate ainsi formé, il suffit de distiller le xylène, puis le produit sous une pression résiduelle de 2 à 5 mm de mercure.

Ces composés sont souvent des intermédiaires et dans la suite ne seront pas toujours isolés ; la synthèse envisagée se poursuit alors en rajoutant les divers réactifs dans la solution xylénique.

La synthèse du pyroborate de pyridyl-propanediol s'est déroulée d'une façon bien différente.



et l'acide borique, mélangés dans le xylène, ont été chauffés jusqu'à déshydratation totale. A la fin du chauffage et malgré une agitation presque continuelle, nous trouvons dans le fond du ballon une masse résineuse qui durcissait par refroidissement. Et d'autre part, par refroidissement du solvant, nous observons un précipité blanc.

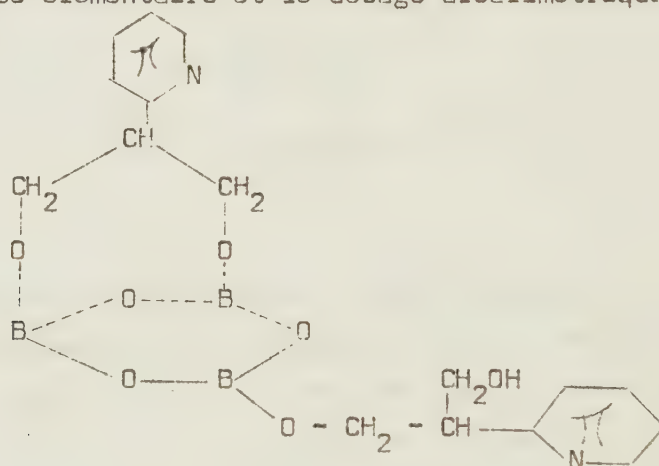
Ce précipité, isolé, contenait la masse résineuse dont on a déjà parlé.

Le filtrat était distillé sous pression réduite, mais le xylène enlevé, nous n'obtenions que des goudrons et des substances épaisses brûlées.

- Le précipité, purifié par l'éther, l'acétone et le benzène à chaud (qui en dissolvait une petite partie), gardé sous vide puis sous azote sec, était titré par alcalimétrie en présence de mannitol et correspondait à une boroxine : ceci pouvait s'expliquer par la très grande hygroscopicité de ce produit et la décomposition thermique facile que l'on observait lors de la distillation.

Recommencée dans le benzène pour opérer à une température moins élevée, cette réaction se déroulait exactement de la même façon : obtention du même précipité blanc et décomposition par chauffage.

L'analyse élémentaire et le dosage alcalimétrique conduisent à la formule :



Cette boroxine est un solide blanc, hygroscopique et thermolabile (caractères généraux de cette classe de composés).

P.M. = 384 ($E_{\text{titrim}} = 128$; trouvé 128,2)

Analyse théorique

Analyse trouvée

$N_2 = 7,29 \%$

7,12 %

C = 50 %

50,63 %

H = 4,95 %

5,07 %

- La masse résineuse correspond à une polymérisation du dérivé

vinyle formé par la déshydratation du pyridyl-propanediol. Cette déshydratation s'effectue aisément en raison de la mobilité de l'atome d'hydrogène (le pyridyl-propanediol est préparé par une réaction analogue à celle des stilbazoles en utilisant du formol à la place de l'aldéhyde benzoïque).



La formation de ce dérivé vinylique par perte d'eau explique que l'acide borique se trouve en excès par rapport à l'alcool, et ceci fait que la boroxine se forme plutôt que le pyroborate attendu.

Les pyroborates se présentent, dans le cas général, sous la forme de liquides ambrés, de viscosité moyenne, à point d'ébullition élevé : 250°C à 280°C sous la pression atmosphérique, et sont solubles dans la plupart des solvants organiques ; (le tableau qui suit résume leurs principales propriétés physiques).

Cependant, il est un pyroborate au sujet duquel nos résultats ne concordent pas avec ceux de Mc CLOSKEY cités par STEINBERG. Ces derniers indiquent le pyroborate de néopentyl-glycol (avec la mention "unpublished results" comme un liquide à haut point d'ébullition.

Quand nous avons préparé ce composé, nous avons obtenu, lors de la distillation sous pression réduite (2 à 5 mm de mercure) une substance liquide, incolore, qui s'est solidifiée très vite. L'analyse élémentaire ainsi que le dosage de Boro, correspondait à l'hypothèse du pyroborate. Néanmoins, nous avons été heureux de pouvoir disposer du spectre de Résonance Magnétique Nucléaire de notre produit, fourni par les Laboratoires VARIAN, et qui confirme :

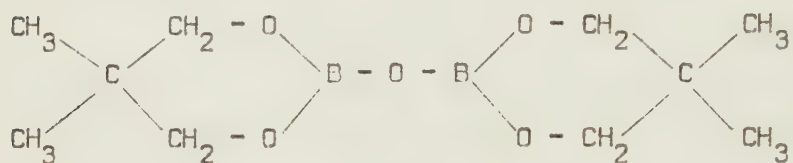
- une molécule parfaitement symétrique,
- deux signaux correspondant à deux groupes protoniques : l'un à $\delta = 1$ ppm, pour les protons méthyles, l'autre à $\delta = 3,65$ ppm, pour les protons méthylènes.

L'étalon était le Tetra Methyl Silane ; la fréquence de référence était de soixante megahertz.

Dans cette structure, nous avons :

- 4 radicaux méthyles identiques, donnant un seul signal,
- et 4 groupes méthylènes identiques donnant aussi un seul signal.

La formule supposée :

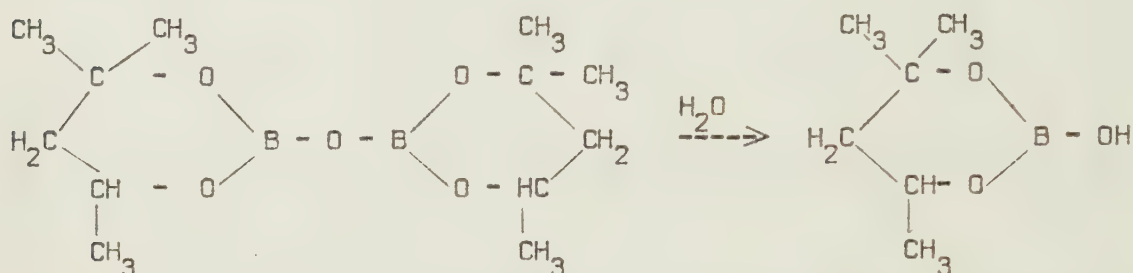


est donc vérifié ainsi que l'exactitude de notre pyroborate de neopentylglycol solide.

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES PRINCIPALES DES PYROBORATES

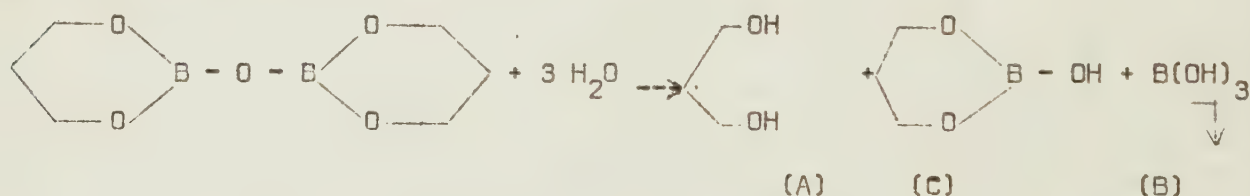
Pyroborates	P.E.	n_D^{25}	Densité	Solubilités
Pyr. 24 D.24 H	165°C(15 mm)	1,4439 (25°C)	0,9657 (25°)	Miscible en toutes proportions - alcool - éther - CHCl_3 - DCE - benzène acétone -
Pyr. EH	176°C(10 mm)	1,4535(22°C)	1,0231 (23°)	Insoluble éther - acétone Miscible en toutes proportions alcool - CHCl_3 - DCE - benzène- toluène- xylène
Pyr. TMPD	200°C(13 mm)	1,4529(23°C) 1,4539(22°)	1,0265 (23°)	
Pyr. HG	165°(13 mm)	1,4330(22°)	1,0208 (23°)	
Pyr. 3.24 MP	164°(5 mm)	1,4435(22°)	1,0184 (28°)	Miscible en toutes proportions benzène - acétone - éther - DCE - CHCl_3 alcool.
Pyr. 3.13 MP	194°(13 mm)	1,4469 (28°)	1,0091 (35°)	Miscible en toutes proportions benzène - acétone - éther - DCE - CHCl_3 - alcool.
Pyr. NPG	186°C(13 mm)	solide blanc	P.F. = 84°C Köfler	soluble dans Acétone - CHCl_3 - benzène éther - alcool -

Ces 2.2'-oxy bis (1. 3. 2 dioxaborinanes) sont stables à l'abri de l'humidité de l'air : ils sont sensibles à l'hydrolyse et le pyroborate d'hexylène glycol est particulièrement hygroscopique; avec la moindre trace d'eau, il forme des cristaux caractéristiques d'hydroxy 2 dioxo 1.3. bori- nane (couramment appelé monoborate d'hexylène glycol).



Les autres pyroborates liquides ont des réactions d'hydrolyse beau- coup plus complexes :

- l'addition d'eau même en quantité stoechiométrique provoque tou- jours une précipitation d'acide ortho-borique $B(OH)_3$. Celui-ci est séparé et le liquide épais restant, gardé à l'abri de l'air et de l'humidité laisse encore précipiter de l'acide borique : il est donc possible d'imagi- ner une réaction telle que celle-ci :

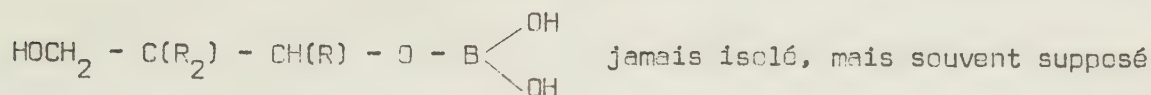


et celui-ci (C) réagissant sur le diol (A) libéré :



L'eau ainsi formée réagit à nouveau sur une nouvelle molécule d'anhy- dride et reprovoque la précipitation d'acide borique. Le liquide surnageant est un mélange complexe de pyroborate, de diol, d'esters divers dont la com- position se modifie continuellement. Le stade final de cette hydrolyse

est l'acide borique, $B(OH)_3$, et le diol ; un stade intermédiaire est



dans les réactions d'hydrolyse des simples trialkyle-borates rapportées par LAPPERT.

Nous avons décrit cette réaction, mais un autre mécanisme dans lequel les liaisons $B - OC$ et $B - O - B$ seraient rompues avec à peu près la même facilité, est tout aussi probable et valable.

- Après l'eau, nous avons fait agir sur les pyroborates, le méthanol : les dérivés et l'alcool, après un temps de contact, étaient portés à ébullition à reflux, puis soumis à une distillation. Toutes les réactions ont été semblables, nous allons décrire celle relative au pyroborate d'éthyl hexanediol ; la distillation a fourni trois fractions :

n°1 : 55° à 65°c

n°2 : 65° à 67°c

n°3 : 130°c (50 mm de mercure)

Nous avons noté la présence de Bore dans ces trois fractions par la coloration verte de la flamme dans laquelle on fait brûler ces trois fractions.

Les indices de réfraction à 22°c sont les suivants :

n°1 : $n_D^{22} = 1,3449$

n°2 : $n_D^{22} = 1,3563$

n°3 : $n_D^{22} = 1,4272$

En rapprochant les caractéristiques du méthanol, du borate de méthyle et de l'azéotrope borate de méthyle-méthanol :

- Méthanol : P.E. = 64°6
 $n_D^{22} = 1,3303$

- $B(OCH_3)_3$: P.E. = 68°7
 $n_D^{20} = 1,3610$

(données de LAPPERT - Chemical Reviews - 1956 - 56 - p. 970)

- azéotrope : P.E. = 54°6

$$n_D^{20} = 1,3488$$

- un mélange $B(OCH_3)_3$ - méthanol :

$$P.E. = 68°7$$

$$n_D^{25} = 1,3548$$

(Azéotrope et mélange : STEINBERG - Organo Boron Chemistry - tome I - P. 161).

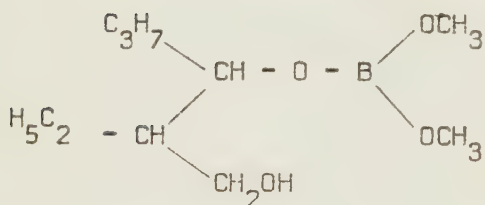
Nous pouvons identifier notre première fraction :

(55°-65° - $n_D^{22} = 1,3449$) à l'azéotrope borate de méthyle/méthanol ; notre seconde fraction (65°-67° - $n_D^{22} = 1,3563$) à un mélange, non azéotropique, de borate de méthyle/méthanol.

La troisième fraction, liquide incolore, a un poids moléculaire de 230, déterminé par dosage alcalimétrique en présence de mannitol.

- densité à 22°C : 0,933.

Cette troisième fraction semble être le di-ester méthylique :



P.M. = 218

R.M. Théorique : 58,98

R.M. Trouvée : 59,95

Mais ce corps n'est pas stable et évolue très vite : l'indice de réfraction augmente tandis que le point d'ébullition diminue très rapidement.

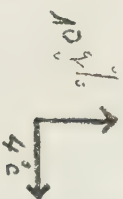
- Enfin nous avons fait réagir le méthylate de sodium, à raison de un atome de Sodium pour un atome de Bore, en solution méthanolique. Les réactions ont été identiques pour tous les pyroborates ; nous allons décrire celle relative au pyroborate de triméthyl 2.2.4. pentanediol 1.3.

Après un temps de contact de 30 mn à ébullition à reflux, nous avons distillé le méthanol en excès et il est resté un liquide blanc très épais.

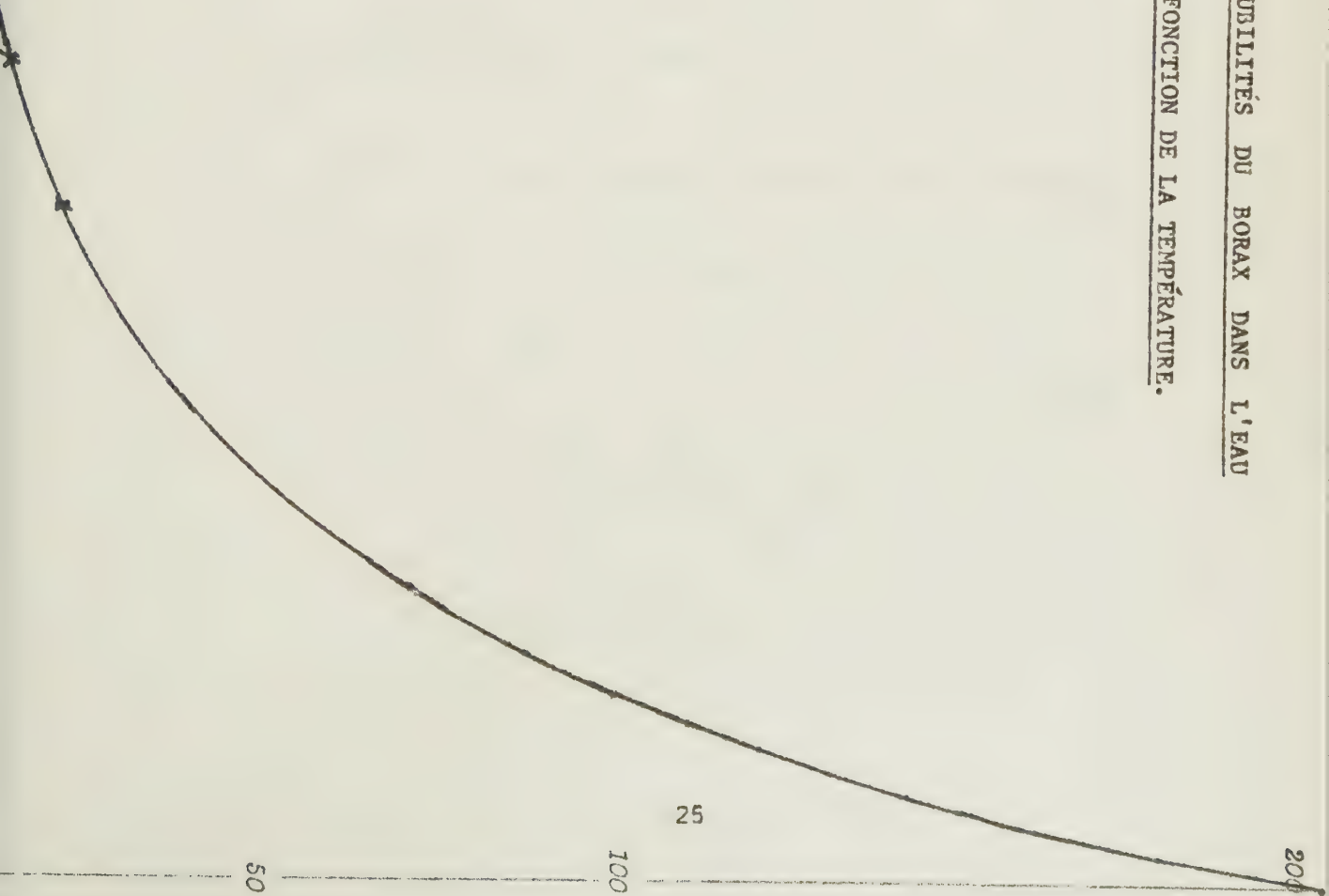
Données du "Handbook of Chemistry and Physics"

(43^e Ed.)

0°	c	1,3	g	%
10°	c	1,6	g	%
55°	c	14,2	g	%
62°	c	22	g	%
100°	c	201	g	%



SOLUBILITÉS DU BORAX DANS L'EAU
EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE.



Celui-ci traité par l'eau pour détruire le méthylate qui n'aurait pas réagi, forme un précipité volumineux blanc. Dans le filtrat, alcalin, on peut après neutralisation, doser l'acide borique. Une suspension aqueuse du précipité, ramenée à pH 7,2 est extraite par l'éther. Par évaporation de ce solvant, on retrouve des cristaux de bas point de fusion (48° c) qui sont des cristaux de triméthyl-pentanediol (50°c).

D'après la courbe de solubilité du borax ($B_4O_7Na_2 \cdot 10 H_2O$), nous voyons qu'à 20°, il s'en dissout 4 g % et notre précipité pesant 20 g et le filtrat ayant un volume total de 150 ml, il est donc tout à fait sûr qu'il reste du tétraborate dans le précipité.

Les dosages acidimétriques et alcalimétriques retour, ces derniers en présence de mannitol, nous donnent les résultats suivants :

Prise d'essai : 0,1292 g.

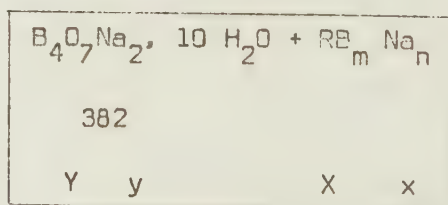
Dosage du Sodium par une solution d'acide sulfurique normale : 0,53 ml

Dosage de Bore par une solution de soude normale et en présence de mannitol
= 0,60 Ml

Admettons comme formule du dérivé inconnu :



On peut poser :



X et Y : poids moléculaire
 x et y : poids de X et de Y.

$$\text{Eq Na : } \frac{Y}{2} \text{ et } \frac{X}{n}$$

$$y + x = 0,1292$$

$$\text{Eq B : } \frac{Y}{4} \text{ et } \frac{X}{m}$$

D'où :

$$\frac{\frac{y}{Y}}{2} + \frac{\frac{x}{X}}{n} = 0,53 \quad \frac{\frac{y}{Y}}{4} + \frac{\frac{x}{X}}{m} = 0,60$$

Il vient :

$$\frac{2y}{Y} + \frac{nx}{X} = 0,53 \quad \text{et} \quad \frac{4y}{Y} + \frac{mx}{X} = 0,60$$

$$\frac{4y}{Y} + \frac{2nx}{X} = 1,06$$

$$\frac{4y}{Y} + \frac{mx}{X} = 0,60$$

en soustrayant ces deux équations membre à membre :

$$\frac{2nx}{X} - \frac{mx}{X} = 0,46$$

D'où :

et

$$A = \frac{x}{X} (2n - m) = 0,46$$

$$B = \frac{2y}{Y} + \frac{x}{X} (m - n) = 0,07$$

1er Cas

Posons $m = n = 1$

B devient $\frac{2y}{Y} = 0,07$ et $Y = \frac{382}{2} \cdot 0,07 = 13,37 \text{ mg}$

$$x + y = 0,1292 \text{ g}$$

$$x = 0,1158 \text{ g}$$

A donne alors :

$$\frac{0,1158}{X} = 0,46$$

$$\underline{\underline{X = 251,7}}$$

2ème Cas

Posons $m = 1$ $n = 2$

B devient :

$$\frac{2y}{Y} + \frac{x}{X} (1 - 2) = 0,07$$

$$\text{soit } \frac{2y}{Y} - \frac{x}{X} = 0,07$$

A devient :

$$\frac{x}{X} (4 - 1) = 0,46$$

en remplaçant $\frac{x}{X}$ par cette valeur dans B, nous avons :

$$\frac{2y}{Y} - \frac{0,46}{3} = 0,07$$

$$\frac{2y}{Y} = 0,223$$

$$y = 0,223 \times \frac{382}{2} = 0,0426 \text{ g}$$

$$x = 0,1292 - 0,0426 = 0,0866 \text{ g}$$

$$X = \frac{0,0866}{0,153} = \underline{\underline{566}}$$

3ème Cas

Posons $m = 1$ $n = 3$

Cette suite de calculs montre que cette hypothèse n'est pas plausible de même que les suivantes :

$m = 2, n = 1$

et $m = 3, n = 1$

et $m = 3, n = 2$

4ème cas

Posons maintenant :

$m = 2$ $n = 3$

Il vient de la même façon :

$X = 817$

===

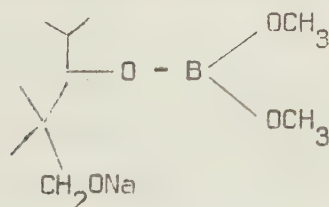
Nous avons donc : $R B_m Na_n$

avec $m = n = 1$ P.M. = 251

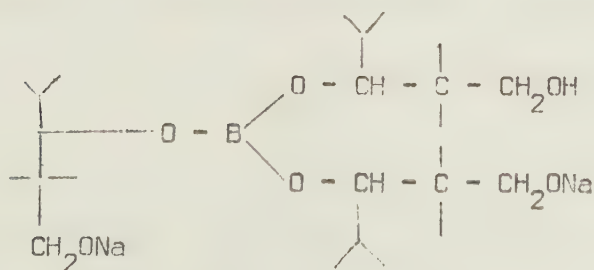
$m = 1$ $n = 2$ P.M. = 566

$m = 2$ $n = 3$ P.M. = 817

Formules possibles :



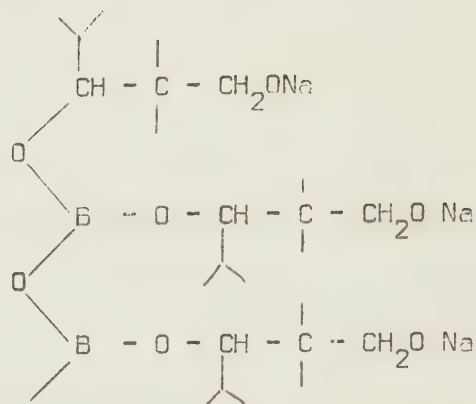
P.M. = 241 (1 B/1 Na)



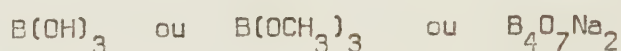
$4 \text{ H}_2\text{O}$

P.M. = 561 (1 B/2 Na)

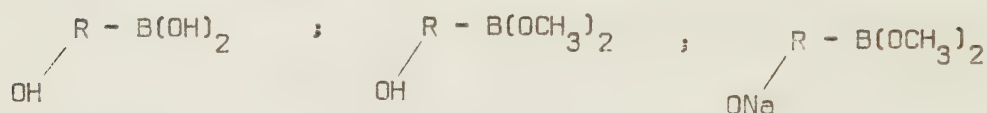
enfin un polymère du type : 2 B/3 Na



Dans tous les cas, nous avons comme terme final de réaction, selon le réactif utilisé :



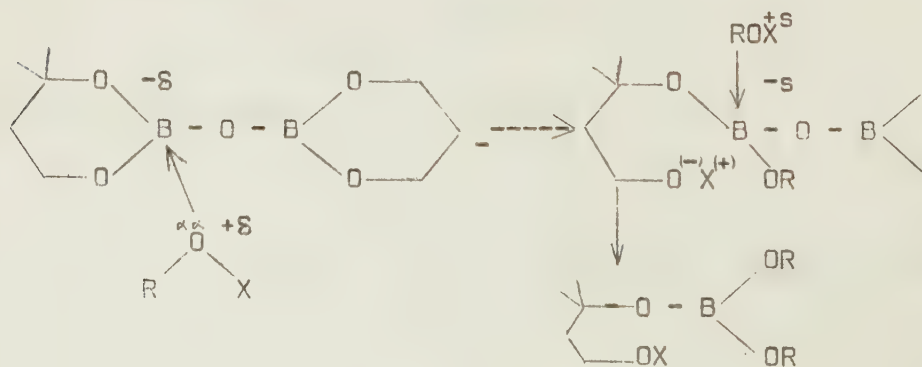
un terme intermédiaire (supposé) :



Il semble donc que les ouvertures sur ces pyroborates se fassent selon le mécanisme suivant :

- attaque sur le Bore avec formation d'un Bore sp^3 et d'un dérivé Oxonium, suivie d'un réarrangement qui porte sur la liaison $\text{O}_1 - \text{B}$.
- deuxième attaque sur le Bore - même dérivé $\text{Bsp}^3/\text{O}^{+\delta}$ et réarrangement portant sur la liaison $\text{O}_{\text{anh.}} - \text{B}$.

(Il est établi depuis longtemps en effet que lors de l'hydrolyse des borates, ce sont les liaisons $\text{B} - \text{O}$ qui s'ouvrent et non les liaisons $\text{C} - \text{O}$ puisque les esters constitués d'acide borique et d'alcool actif sur la lumière polarisée, libèrent un alcool de même configuration que celle qu'il avait au départ.)



Enfin, nous avons voulu déterminer le pH de demi-neutralisation de ces pyroborates.

Comme le pyroborate d'hexylène glycol se transforme immédiatement en monoborate stable, il nous a semblé plus simple de faire cette détermination directement à partir du monoborate. Il en a été de même pour le pyroborate de diméthyl 2.4. hexanediol 2.4.

Les autres pyroborates ont été dosés en solution alcoolique (éthanol) par de la soude alcoolique dont le titre a été déterminé par titration de standards : acide picrique et acide benzoïque.

Nous avons vu précédemment que la molécule des pyroborates était coupée par le méthanol : cette solvolysse se faisait après un temps de contact suivi d'une ébullition à reflux, de 30 minutes. Les titrations ont été effectuées sur des solutions alcooliques préparées au moment de la titration et à la température du laboratoire. Nous pensons que les processus de solvolysse n'ont pas été prédominants au cours de la neutralisation.

Nous avons trouvé pour ces titrations en milieu alcoolique (au moyen du couple d'électrodes Ag/ClAg/verre).

	$E_{\text{(demi-neutralisation)}}$	pH
Acide picrique	+ 330 mV	4,1
Acide benzoïque	- 45 mV	10,1
Pyroborate néopentyl glycol	- 282 mV	13,80
triméthyl pentanediol	- 326 mV	14,60
ethyl hexanediol	- 317 mV	14,40
diméthyl 2-4 hexanediol 2-4	non déterminable	} limité dans éthanol = 19,1
hexylène glycol	non déterminable	

Sachant que dans l'éthanol, l'acide picrique a un pK_a de 4,1 et l'acide benzoïque un pK_a de 10,1, nous traçons une droite en portant en abscisse les différences de potentiel en millivolts et en ordonnée les pH.

En portant les valeurs trouvées pour nos substances, nous avons les pH de demi-neutralisation dans l'éthanol; cette transposition a été effectuée pour avoir des valeurs dans une échelle plus classique que celle des valeurs de différences de potentiel entre les deux électrodes. Les pH de demi-neutralisation ne sont que des données approchées parce que les pH ne sont probablement pas une fonction linéaire des potentiels comme nous l'avons supposé pour construire notre droite à partir des valeurs des standards choisis.

Les pyroborates de neopentyl glycol, trimethyl pentanediol, ethylhexanediol, bien qu'acides très faibles sont cependant plus forts que les pyroborates d'hexylène glycol et de 2,4 dimethyl - 2,4 hexanediol.

Dans l'eau, nous avons trouvé :

$B(OH)_3$	pH = 9,20 à demi-neutralisation
monoborate de	
hexylène glycol	pH = 9,20 " " "
monoborate de	
dimethyl hexanediol	pH = 8,58 " " "

Ces deux derniers monoborates sont donc des acides très faibles et auront par conséquent une tendance moins grande que les autres à se mettre sous la forme $Boro\ sp^3$ en présence d'eau, forme qui est le premier stade de l'hydrolyse.



Ainsi, il apparaît qu'un pyroborate aura d'autant moins tendance à donner un monoborate stable, qu'il sera un acide de Lewis plus fort.

Ce sont ces mêmes facteurs qui expliquent l'action de la morpholine sur ces différents composés.

Nous avons fait agir la morpholine sur :

- le monoborate d'hexylène glycol,
- les pyroborates de neopentyl glycol
 - " de trimethyl pentanediol
 - " d'ethyl hexanediol
 - " d'hexylène glycol

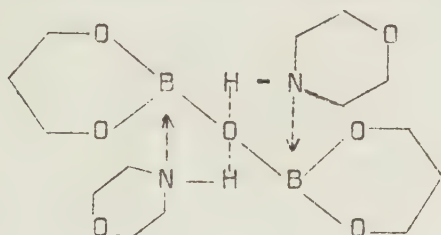
Nous avons obtenu un sel solide avec les pyroborates de néopentyl glycol et de triméthyl pentanediol. Les autres sont restés des mélanges homogènes des deux constituants.

Le monoborate d'hexylène glycol a été fondu avec la morpholine en enceinte fermée et laissé refroidir. Au bout d'un mois et demi, on trouve au sein d'un liquide jaune à forte odeur ammoniacale des cristaux volumineux de monoborate.

$$pH_{DN} \text{ morpholine} = 8,36$$

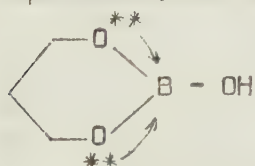
Ceci explique qu'il n'est pas possible d'avoir le sel correspondant du monoborate d'hexylène glycol.

Les pyroborates de néopentyl glycol, ethyl hexanediol et triméthyl pentanediol qui ont les pH_{DN} les plus bas donnent des sels de formule :



Ceci est d'ailleurs en accord avec les travaux de Monsieur le Professeur PLOQUIN qui avait conclu : "La variation d'énergie de délocalisation des électrons des atomes d'oxygène vers l'orbitale 2 pz du Bore devait permettre d'interpréter la plus ou moins grande stabilité des esters boriques et des complexes d'électrons, vis à vis de l'hydrolyse".

Dans le monoborate d'hexylène glycol, la délocalisation doit être importante, et le Bore aura peu d'affinité pour les agents donneurs extérieurs : (résistant à l'hydrolyse; pas de complexe avec la morpholine).

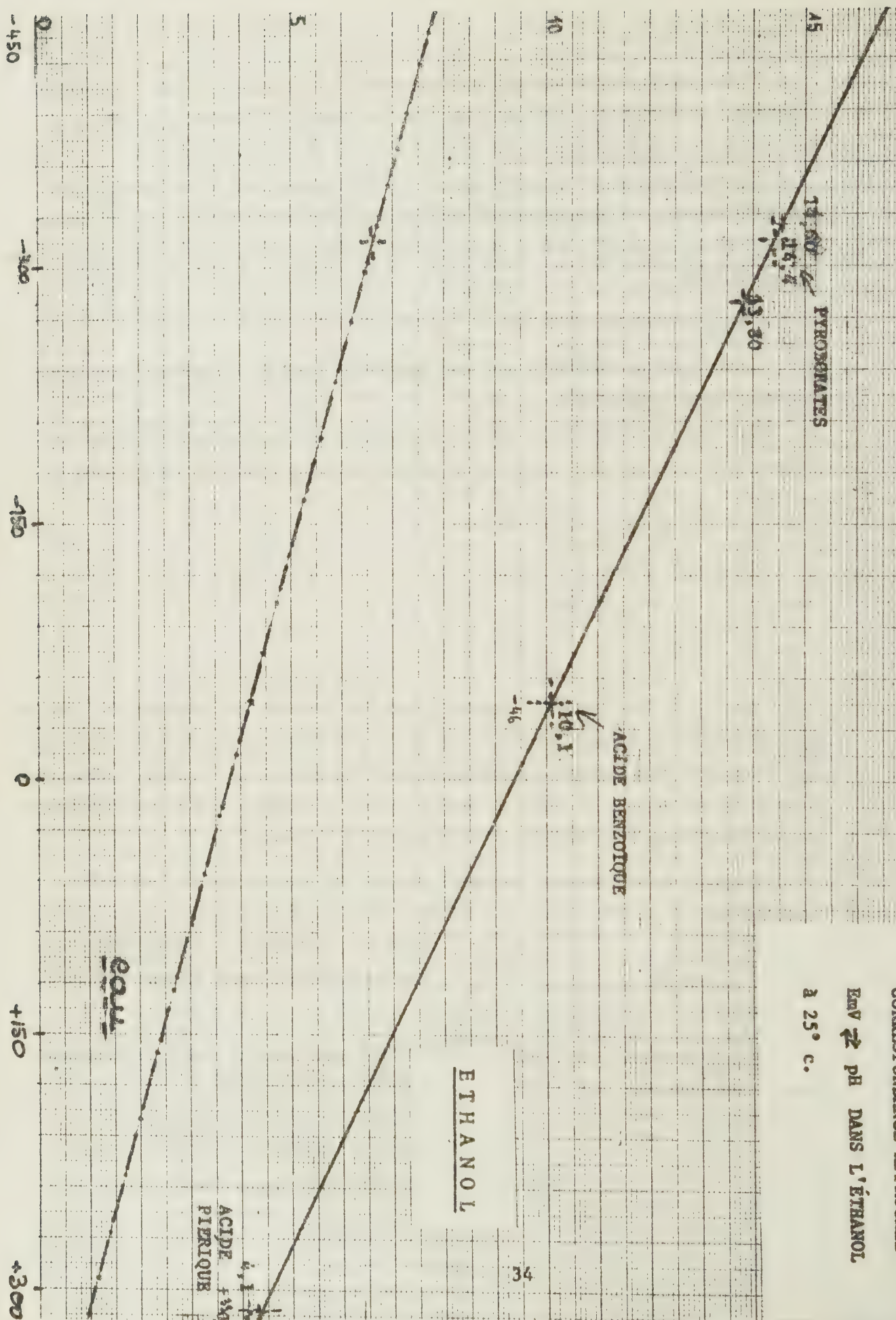


Au contraire, cette énergie doit être faible pour les autres pyroborates envisagés.

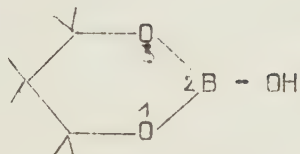


Le Bore reste très électrophile et tendra à donner des complexes avec les donneurs (type morpholine).

CORRESPONDANCE APPROCHÉE
 Emv $\rightleftharpoons$ PH DANS L'ÉTHANOL
 à 25° c.



De formule générale :



c'est-à-dire : Hydroxy 2 - dioxo 1-3 - borinanes.

Nous venons déjà de voir quelques points relatifs à ces substances, entre autres :

- La stabilité liée au pH de demi neutralisation de ces dérivés; (ou plus exactement à la plus ou moins grande énergie de délocalisation des électrons des Oxygènes sur l'orbitale libre du Bore).

- L'absence de complexe ou de sel avec la morpholine.

Nous avons essayé de préparer les hydroxy 2 dioxaborinanes correspondant à chaque pyroborate.

1 - par addition stoechiométrique d'eau au pyroborate :

c'est une réaction exothermique. Avec le pyroborate d'hexylène glycol il y a une brusque prise en masse : le dérivé hydroxy se forme immédiatement.

- le dérivé du diméthyl 2.4. - hexanediol 2.4. se forme aussi de cette façon très facilement. Il est parfois nécessaire d'amorcer la précipitation en le mettant au froid. Les autres pyroborates subissent la réaction d'hydrolyse que nous avons déjà vue et qui ne conduit pas à ce dérivé.

2 - par fusion des deux constituants, c'est-à-dire glycol et acide borique en proportions équimoléculaires; Ce mélange est agité (l'agitation magnétique suffit) et chauffé jusqu'à ce qu'il devienne homogène ; en général un chauffage à 80° est suffisant, parfois on chauffe jusqu'à 100°c.

Quand la masse est homogène, on continue l'agitation un moment et on laisse refroidir.

Par refroidissement, on obtient une masse cristalline du monoborate cherché.

C'est ainsi que s'est déroulée la réaction pour l'hexylène glycol et

le diméthyl 2.4. hexanediol 2.4. qui ont donné les hydroxy 2 borinanes correspondants.

Au cours des autres réactions, une partie de l'acide borique reprécipitait par refroidissement, le liquide restant était un mélange de diol et d'ester suivant stable (des esters de ce type sont aussi utilisés dans des essences).



Les hydroxy 2 - dioxo 1-3 - borinanes dérivant de l'hexylène glycol et du diméthyl 2.4. - hexanediol 2.4. ont été préparés depuis longtemps.

Nous les avons néanmoins repréparés par les méthodes classiques que nous venons de voir, parce qu'ils nous permettaient de contrôler la bonne exécution de ces préparations.

Ce sont des substances blanches, cristallisées de point de fusion assez bas :

P.F. monoborate d'hexylène glycol = 75°c

P.F. monoborate de diméthyl 2.4. hexanediol 2.4 = 43°c

Leur poids moléculaire a été déterminé par alcalimétrie en présence de mannitol.

P.M. hexylène glycol = 144

P.M. diméthyl 2.4 - hexanediol 2.4 = 172

Les solubilités :

Eau (20°) peu solubles

Eau (100°) solubles

Alcool : 30 %

Acétone : 30 %

Ether : 10 % Borate hexylène glycol

30 % Borate diméthyl hexanediol

Chloroforme : 30 %

Dichloro 1-2 Ethane : 30 %

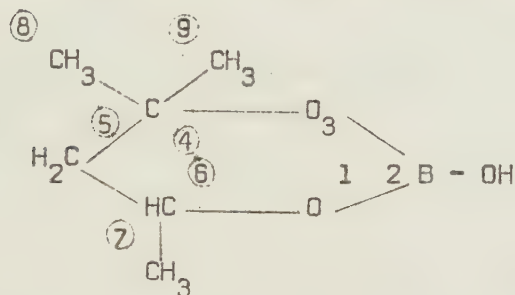
Benzène : 20 % Borate hexylène glycol

30 % Borate diméthyl hexanediol

Les spectres infra-rouges de ces dérivés, étudiés sur les solutions chloroformiques ne montrent pas la bande de vibration de valence O - H signalée à 2,90 μ par Steinberg, par contre elle est nettement visible sur le spectre obtenu à partir d'une solution dans le sulfure de carbone (3440 cm^{-1}).

D'autre part, nous avons pu étudier le spectre de R.M.N. des protons du monoborate d'hexylène glycol ;

La formule laisse prévoir 5 systèmes de protons :



n° 1 : H du OH rattaché au Bore

n° 2 : H du C^⑥

n° 3 : H du C^⑤

n° 4 : H du C^⑦

n° 5 : H des C^⑨ et C^⑧

avec un multiplet pour le proton du C^⑥ en raison de la proximité du CH₂^⑤ d'une part et du CH₃^⑦ d'autre part.

Le spectre donne effectivement 5 signaux :

n° 1	singulet	à $\delta = 5,3 \text{ p.p.m}$ H du B - OH
n° 2	douplet	à $\delta = 1,25 \text{ p.p.m}$ H du C ^⑦ =3
n° 3	multiplet	à $\delta = 4,3 \text{ p.p.m}$ H du C ^⑥
n° 4	"partie AB d'un groupe protonique ABX"	à $\delta = 1,7 \text{ p.p.m}$ H du C ^⑤ =2
n° 5	singulet	à $\delta = 1,3 \text{ p.p.m}$ H des C ^⑧ et C ^⑨ méthyles

par rapport au Tetra-Méthyl-Silane comme référence.

Nous n'avons jamais réussi à préparer les hydroxy 2 dioxaborinanes correspondant aux autres β glycols bien que nous les ayons trouvés cités plusieurs fois dans la littérature , notamment les monoborates de triméthyl pentanediol par PETERSON et STEINBERG et celui de néopentyl glycol par HUNTER et WILLCOCKSON. Comme leurs résultats n'ont pas encore été publiés, nous n'avons pas pu voir à quel moment des préparations précédentes, il fallait introduire une modification, si toutefois ce sont ces méthodes qui ont servi à leurs préparations.

Nous avons essayé de les isoler à partir de leurs sels de sodium.

Tous les sels alcalins du monoborate d'hexylène glycol ont déjà été préparés à partir du monoborate et du méthylate correspondant ou à partir des trois constituants.

La première méthode n'était pas possible puisque déjà nous ne pouvions pas isoler les monoborates ; nous avons donc essayé :

1)- A partir du métaborate de sodium et du β glycol selon la méthode de DALE. "Les complexes sodiques sont préparés par chauffage de quantités équimoléculaires de diol et de métaborate de sodium dans l'eau contenant un léger excès de soude pour prévenir la précipitation de borax".

D'autre part, KEMP indique qu'effectivement pour la préparation du métaborate de sodium tétrahydraté, la recristallisation s'effectue dans une solution très alcaline. A partir de ces données, nous effectuons les mélanges suivants :

Métaborate tétrahydraté ($\frac{M}{3}$) = 46 g.
de sodium

Eau 100 ml

Soude Na OH $\frac{N}{1}$ 10 ml

Le pH des solutions est alors de 12,3.

On ajoute les diols en quantité équimoléculaire soit :

triméthyl pentanediol	48,7 g
éthyl hexanediol	48,7 g
hexylène glycol	39,4 g
néopentyl glycol	34,7 g

Ces mélanges sont chauffés de façon à obtenir un contenu homogène puis sont refroidis. Le pH est repris à ce moment là :

Mélange de l'ethyl hexanediol : pH = 11,7

" du néopentyl glycol : pH = 11,3

" de l'hexylène glycol : pH = 11,7

Le mélange du triméthyl pentanediol s'est considérablement épaissi au cours du chauffage.

L'hexylène glycol et le néopentyl glycol réagissent vite, tandis que le mélange correspondant à l'éthyl hexanediol se sépare en deux couches liquides ; des cristaux se forment au bout de deux jours à l'interface, et à partir de ce moment, la réaction devient plus rapide.

On essore le contenu des quatre bechers et on sèche.

Ces corps sont titrés par acidimétrie et les poids moléculaires ainsi obtenus correspondent à des dérivés différemment hydratés. Pour déterminer l'importance d'hydratation, nous mettons sous pression réduite, dans une étuve chauffée à 70°C, un gramme de chaque produit et nous suivons la perte de poids de ces substances. Un nouveau dosage est effectué lorsque les poids demeurent constants :

Les dérivés de l'ethyl hexanediol et du néopentyl glycol donnent un résultat très cohérent :

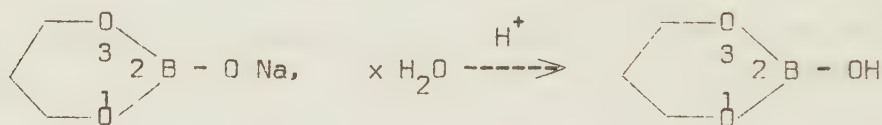
	P.M. trouvé	P.M. Théorique
dérivé éthyl hexanediol	186	194
dérivé néopentyl glycol	151	152

Les dérivés de l'hexylène glycol et du triméthyl pentanediol ont des courbes de neutralisation présentant deux acidités et la perte de poids correspond respectivement à 70,58 % et 74,20 % : ces deux substances se subliment et se décomposent sous l'action de la chaleur sous pression réduite. Le dosage acidimétrique de la substance initiale montre que le sel de sodium du monoborate d'hexylène glycol cristallise avec 5 molécules d'eau tandis que celui correspondant au triméthyl pentanediol ne nécessite qu'une molécule d'eau.

2) - Après le métaborate de sodium tétrahydraté, nous avons essayé de préparer ces sels de sodium en partant d'acide borique, de soude et de glycol. Nous ajoutons de la soude 3 N (environ) à une solution d'acide borique jusqu'à ce que la solution ait un pH = 12,5. Puis nous ajoutons une quantité de diol équimoléculaire par rapport à l'acide borique. Après mélange homogène, le pH des solutions est repris : il y a une acidification : pH = 10,5. Les réactions sont pareilles à celles que nous avons notées précédemment en partant de métaborate.

On filtre, on sèche sous-vide. On procède au dosage par titrimétrie : là encore, il semble y avoir une hydratation : nous procédons à un séchage plus poussé et nous obtenons les mêmes résultats : perte de poids de 13,70 % pour le dérivé de l'éthyl hexanediol et 25,3 % pour celui de néopentyl glycol : ce qui correspond respectivement à 3 H₂O et 2 H₂O. Ce traitement, là encore, est trop fort pour les sels des glycols Borés : triméthyl pentanediol et hexylène glycol.

- Ces sels étant isolés, nous avons voulu passer en milieu acide de façon à obtenir le dérivé hydroxy-2-dioxa 1-3 borinane :



Une certaine quantité de ces sels de sodium est traitée par la quantité correspondante d'acide acétique en solution dans l'éther (gardé sur Cl₂Ca). On agite, puis on sépare l'éther que l'on évapore sous courant d'azote et on termine par un léger chauffage pour éliminer toute trace de solvant.

Il reste un liquide parfaitement incolore et visqueux sauf dans le cas du dérivé de l'hexylène glycol où il reste des cristaux qui après purification se révèlent être des cristaux de monoborate : (P.F. = 75°C - titrimétrie ---- P.M. = 144 ...).

Les trois autres liquides sont gardés sous pression réduite ; le dérivé du néopentyl glycol cristallise lentement ; les dérivés correspondant à l'éthyl hexanediol et au triméthyl pentanediol restent inchangés.

Les dosages titrimétriques effectués en présence de mannitol, par de

la soude, à des intervalles de temps réguliers ont montré que ces composés n'évoluaient pas :

- Dérivé du néopentyl glycol :

solide blanc cristallisé

P.F. = 122°C (Büchi)

dosage titrimétrique : p.M. = 163,78

ce point de fusion est proche de celui du néopentyl glycol = 127°C.

- Dérivé de l'éthyl hexanediol :

liquide incolore ; peu visqueux.

$n_D^{24} = 1,4523$ $d > 1$

l'indice de réfraction de ce glycol est : 1,4490 à 20°C.

Dosage titrimétrique : P.M. = 213

- Dérivé du triméthyl pentanediol :

liquide incolore épais.

$n_D^{24} = 1,4540$ $d > 1$

dosage titrimétrique : P.M. = 203,8

le triméthyl pentanediol est un glycol cristallisé de bas point de fusion (46°C).

Ces produits correspondent à un mélange stoechiométrique de β glycols et d'acide borique :

Néopentyl glycol + acide borique :

104 + 62 = 166

Ethyl hexanediol + acide borique :

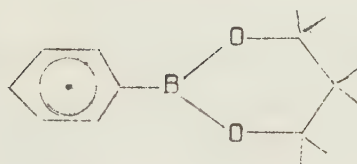
ou triméthyl pentanediol

146 + 62 = 208

Ce ne sont pas les esters vrais, mais des complexes d'association, extractibles à l'éther, (contrairement à l'acide borique), et caractérisés par une fusion franche du dérivé solide et un état liquide limpide, sans traces de particules solides pour les deux autres dérivés.

La littérature donnant comme point de fusion pour le monoborate de triméthyl - pentanediol une valeur variant entre 29° et 32°c, nous avons mis notre dérivé au froid, la température du laboratoire étant celle de la fusion signalée ; mais nous n'avons pas obtenu de cristaux.

Nous devons donc reconnaître notre incapacité à synthétiser les formes hydroxy 2 - borinanes autres que celles correspondant à l'hexylène glycol et au diméthyl hexanediol ; nous avons pu réaliser des complexes stables β glycols / acide borique dans la proportion 1/1, dans lesquels chaque moitié perd son individualité.



Nous avons parlé, au sujet de l'acide phényl borique, des propriétés pharmacologiques intéressantes, sédatives et antibiotiques de ses dérivés qui font dire à Madame PENE "que le Bore a sa place justifiée parmi les médicaments du Système Nerveux Central".

De nombreux dérivés phényl-boriques ont été étudiés : esters de pentoses et d'hexoses ; esters de polyalcools, dérivés de condensation de diamines ; esters de glycols 1-2, 1-3 et 1-4 ; et parmi ceux de glycols 1-3, les phényl borates de néopentyl-glycol, d'hexylène glycol et de triméthyl 2.2.4 pentanediol. Pour ces derniers, BOWIE et MUSGRAVE pensent que "les noyaux à six maillons sont plus libres au point de vue planéité, et la coordination de l'eau pour donner le complexe "tétra" est inhibée par les interactions axiales résultantes : l'insensibilité de certains de ces esters à l'eau est montrée par leur formation au sein de solutions aqueuses d'acide benzène-boronique et diols (triméthyl 2.2.4. pentanediol 1.3., hexylène glycol, néopentyl glycol)".

Nous avons préparé ces mêmes phényl-borates, non par condensation en milieu aqueux, mais toujours par entraînement azéotropique de l'eau formée au cours de cette préparation.

Ils sont tous liquides sauf ceux des diols deux fois primaires, c'est-à-dire : néopentyl glycol :

(P.F._{ester} = 65°C)



(2 pyridil)2 propanediol

(P.F._{ester} = 88°C)



Ils ont tous été isolés et purifiés par distillation sous pression réduite; leurs principales caractéristiques physiques sont indiquées dans un prochain tableau.

En spectrographie ultra-violetto, nous trouvons pour l'acide phénylborique et les esters ne possédant pas d'autres groupements chromophores, deux régions d'absorption :

- 1'une, de 260 à 270 $m\mu$: bandes B avec trois pics à :

$$\left. \begin{array}{l} \lambda_1 = 2610 \text{ Å} \\ \lambda_2 = 2670 \text{ Å} \\ \lambda_3 = 2735 \text{ Å} \end{array} \right\} \text{ Acide phényl borique en solution alcoolique (ethanol)}$$

avec une absorption moléculaire :

$$\epsilon_{\max} \lambda_{\max.} = 373 \quad (\text{en admettant la loi de Beer suivie})$$

$$\left. \begin{array}{l} \lambda_1 = 2615 \pm 2 \text{ Å} \\ \lambda_2 = 2675 \pm 2 \text{ Å} \\ \lambda_3 = 2745 \pm 2 \text{ Å} \end{array} \right\} \text{ Pour les esters en solution éthanolique}$$

avec des absorptions moléculaires du même ordre : l'estérification par les glycols produit donc un léger déplacement bathochromique.

- l'autre de 200 à 230 $m\mu$: bandes E_2 avec 2 pics à 2100 Å et 2170 Å

$$\epsilon_{\max} \lambda_{\max.} = 13\,000.$$

Quant au spectre du phényl borate de pyridyl propanediol, il se trouve très différent des précédents en raison de l'absorption propre au noyau pyridique.

Substances	Etat	n_D^t	d^t	PE ou PF	P.M.	Analyse		Solubilités
Phényl 2.4 diméthyl 2.4 hexanediol	liquide	27°C-1, 4934	25°5-0, 9917	144°C(2 mm)	232	C = 73,08 H = 9,35	Théorie C = 72,41	insolubles dans l'eau miscibles en toutes proportions à :
Phényl éthyl hexanediol	liquide	24°C-1, 5019	27°5-0, 9924	142°C(2 mm)	232	C = 71,40 H = 8,85		
Phényl triméthyl pentanediol	liquide	24°C-1, 5019	27°5-0, 9917	134°C(2 mm)	232	C = 71 H = 8,81	H = 9,05	- 1'alcool - 1'ether
Phényl hexylène glycol	liquide	24°C-1, 4959	27°5-0, 9903	100°C(2 mm)	204	C = 69,92 H = 8,24	C = 70,58	- 1'acétone - 30 chloro-
Phényl 3 méthyl 2.4 pentanediol	liquide	23°C-1, 5018	24°5-0, 9789	121°C(5 mm)	204	C = 71,21 H = 8,41	H = 8,23	- 1e dichloro 1-2 éthane - 1e benzène
Phényl 3 méthyl 1.3 pentanediol	liquide	24°C-1, 5019	24°5-0, 983	134°C(5 mm)	204	C = 70,06 H = 8,29		
Phényl néopentyl glycol	solide blanc cristallisé	-	-	93°C (2 mm) P.F. = 65°C (Köfler)	190	C = 69,68 H = 7,95	C = 69,47 H = 7,89	eau : insoluble acétone ether dichloro- } 50% éthane chloroforme 25% benzène 16% alcool 2,5%
Phényl pyridyl propanediol	solide blanc amorphe	-	-	190°C(10mm) P.F. = 88°C (Buchi)	239	N = 5,83 C = 70,49 H = 5,79	N = 5,83 C = 70,29 H = 5,85	eau : insoluble alcool 10 % acétone 20 % ether 12 % chloroforme 30% benzène 20 %

dichloroéthane 30 %

BANDES B DES ESTERS PHENYL BORIQUES

Phényl borates (en solution alcoolique)	$\overset{\circ}{\lambda}$ (1) (Å)	$\overset{\circ}{\lambda}$ (2) (Å)	$\overset{\circ}{\lambda}$ (3) (Å)	max.
Φ - B - TMPD	2617	2678	2747	513,3
Φ - B - EH	2612	2673	2742	473,3
Φ - B - 2,4D 2,4 H	2613	2675	2741	532,2
Φ - B - HG	2615	2677	2745	493,3
Φ - B - 3,2-4 MP	2615	2675	2741	519,7
Φ - B - 3,13 MP	2612,5	2670	2740	466,5
Φ - B - NPG	2615	2675	2742	412
Φ - B (OH) ₂	2610	2670	2735	373,3

Le (2 pyridyl) propanediol, en solution alcoolique à la concentration 1.10^{-4} M/l présente deux zones d'absorption :

- l'une de 270 m μ à 250 m μ avec trois pics :

$$\begin{array}{ll} \lambda_1 = 2560 \text{ Å} & D_1 = 0,345 \\ \lambda_2 = 2610 \text{ Å} & D_2 = 0,380 \\ \lambda_3 = 2675 \text{ Å} & D_3 = 0,280 \end{array}$$

ce qui donne une absorption moléculaire : $\epsilon_{\max} \lambda_{\max.} = 3800$:

Ce sont des bandes B caractéristiques du noyau hétéro-aromatique.

- l'autre région avec un pic à 207 m μ .

l'absorption moléculaire $\epsilon = 5400$: c'est une bande E₂.

Le phényl-borate correspondant, en solution alcoolique, présente un spectre identique :

concentration = $0,6.10^{-4}$ M/l

$$\begin{array}{ll} \lambda_1 = 2560 \text{ Å} & D_1 = 0,205 \\ \lambda_2 = 2610 \text{ Å} & D_2 = 0,240 \\ \lambda_3 = 2675 \text{ Å} & D_3 = 0,175 \\ \text{et } \lambda_{1E} = 2100 \text{ Å} & D_{1E} = 0,74 \\ \lambda_{2E} = 2170 \text{ Å} & D_{2E} = 0,62 \end{array}$$

Il apparait que dans la région des faibles longueurs d'onde, l'absorption est due à la partie phényl-borique ; tandis que dans la région des plus grandes longueurs d'onde, elle est due à la partie pyridyl-propanediol : en comparant l'absorption de l'acide phényl-borique et du pyridyl propanediol d'une part, et du phényl borate de pyridyl propanediol d'autre part, nous constatons un affaiblissement considérable de l'absorption de l'ester : il y a un effet hypochrome très net.

	(C)	2070	2100	2170	2560	2610	2670 (2675)	2735
Acide phényl-borique	1.10^{-4}M/l	x	1,25	1,33	^x (0,022)	0,031	0,037 ^x 0,035 ^x	0,026
Pyridyl-propanediol	1.10^{-4}M/l	0,54	(0,455)	(0,095)	0,345	0,38	0,28 ^x	x
Phényl-borate de pyridyl propanediol	1.10^{-4}M/l	x	1,23	1,03	0,341	0,40	0,29 ^x	x

1) Les densités optiques suivies d'un astérisque se rapportent à $\lambda = 2675 \text{ Å}$.

2) Les densités optiques indiquées entre parenthèses sous une croix représentent l'absorption de la substance à cette longueur d'onde bien que ce ne soit pas un pic d'absorption.

Au sujet de la réfraction molaire de certains composés organiques du Bore, CHRISTOPHER et TULLY établissent des formules permettant de connaître la réfraction molaire d'un dérivé boré sans connaître l'indice de réfraction ni la densité de celui-ci.

Leurs formules s'appuient sur la détermination d'incréments de liaisons et de réfractivités atomiques d'après des calculs théoriques et pratiques (ceux-ci donc à partir de n_D^t , D^t , M) pour un très grand nombre de dérivés. Les phényl borates étant une des classes de composés étudiées par ces auteurs, nous avons confronté leurs équations et nos résultats.

Dans une formule qu'ils indiquent :

$$R_m = 9,34 n + 34,10 \quad \text{pour des composés du type : } \text{C}_6\text{H}_5 - \text{B} \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{OR} \end{matrix}$$

dans laquelle 34,10 est un nombre obtenu en tenant compte des incréments suivants, constants quel que soit le phényl-borate envisagé :

25,08 pour le noyau aromatique C_6H_5

3,10 pour chacune des deux liaisons B - O

3 pour la liaison B - C_{Ar} (aux valeurs d'incréments près)

9,34 n est le terme concernant la partie carbonée du reste de la molécule
4,67 est la réfraction adoptée pour le groupe CH_2 ; comme il y a deux radicaux alkyles, nous aurons : $2 \times 4,67 = 9,34$.

Le terme n représente le nombre de carbones dans un seul groupe alkyle.

Dans le cas des phényl-borates cycliques, n est le nombre des carbones du glycol divisé par deux.

La formule semble valable, jusqu'au moment où les auteurs font intervenir les incréments de liaisons B - O et B - C.

En effet, en appliquant la loi d'additivité des réfractions atomiques et des incréments de liaisons, d'après les données classiques pour C, O, et double liaison, etc... et d'après les travaux de PLOQUIN sur les dérivés du Bore, nous trouvons :

$$2 \times 1,525 = 3,050 \text{ pour les O. alcooliques}$$

$$1 \times 3,10 : 3,10 \text{ pour le Bore}$$

$$\text{soit } 6,15$$

au lieu de :

$$2 \times B - O = 6,20$$

$$1 \times B - C_{Ar} = 3$$

$$\text{soit } 9,20$$

Il devrait donc y avoir toujours une différence de 3 entre la réfraction moléculaire calculée selon la méthode de CHRISTOPHER et TULLY et la réfraction moléculaire calculée selon la méthode classique. En fait, dans le cas général, il y a une différence de 1,75 à 1,80. Ceci s'explique par la variation des réfractivités atomiques utilisées. Les valeurs de CHRISTOPHER et TULLY sont déterminées sur des corps de même série.

Néanmoins, nos résultats pratiques, c'est-à-dire les réfractions moléculaires calculées, à l'aide de l'indice de réfraction et de la densité, par la formule de LORENZ-LORENTZ.

$$R_{m\lambda} = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M}{d}$$

se rapprochent beaucoup plus des réfractions molaires théoriques classiques que des réfractions molaires théoriques de CHRISTOPHER et TULLY à l'exception du dernier produit.

Nos résultats sont indiqués dans le tableau qui suit.

Dans le cas où le Bore est lié à des oxygènes de fonction alcool tertiaire, PLOQUIN indique un affaiblissement de la réfractivité du Bore et donne la valeur moyenne de 2,50, ce qui diminue la réfraction moléculaire et explique la valeur plus basse du phényl borate de diméthyl 2.4. hexane-diol 2.4. par rapport aux isomères à fonctions alcools primaire-secondaire : les phényl borates de triméthyl pentanediol et ethyl hexanediol.

	n_D^t	$\frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2}$	D^t	M	R.M.	R.M. Théorie	R.M. Christopher-Tully
HG (I)	1,4959 (24)	0,297122	0,9879	204	60,32	60,42	62,12
FH (III)	1,5019 (24)	0,295114	0,9900	232	69,16	69,648	71,46
TMPO (III)	1,5019 (24)	0,295114	0,9893	232	69,20	69,648	71,46
24 D, 24 H (IV)	1,4934 (27)	0,29082	0,9917	232	68,02	69,648	71,46
24 MD (V)	1,5018 (23)	0,29501	0,9780	204	61,53	60,42	62,12
24 MD (VI)	1,5019 (24)	0,295114	0,983	204	61,24	60,42	62,12

3,13 MP

Δ_{th-Pt}	I	II	III	IV	V	VI
$\Delta_{T(1)Iy-th}$	0,30	0,49	0,45	1,63	1,11	0,82
$\Delta_{T(1)Iy-Pt}$	1,70	1,81	1,81	1,81	1,70	1,70
	1,80	2,30	2,26	3,44	0,59	0,88

ETUDE INFRAROUGE DE CES DERIVES

Nous avons étudié les spectres infrarouges de tous ces dérivés en solution chloroformique (à l'aide d'un appareil DECKMANN I.R. 10) : pyroborates, borates et phényl-borates.

Quatre bandes ont retenu plus particulièrement notre attention, il s'agit des absorptions se situant aux nombres d'onde suivants :

$$\begin{aligned}\nu &= 1265 \text{ cm}^{-1} \\ \delta &= 1290 - 1300 \text{ cm}^{-1} \\ \delta &= 1340 \text{ cm}^{-1} \\ \delta &= 1375 \text{ cm}^{-1}\end{aligned}$$

Deux bandes se retrouvent dans les diols de départ : ce sont celles se situant à $1290 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ et 1375 cm^{-1} .

La première est due aux vibrations de déformation O - H dans le plan ; la seconde aux vibrations de déformation symétrique C - H des groupes CH_3 .

Dans le tableau suivant, nous avons indiqué l'ordre de grandeur de ces absorptions, ramenées à une concentration de 1.10^{-4} M/ml , en absorbances, obtenues en transformant les transmittances lues directement sur les spectres.

Nous voyons que pour la bande située à 1265 cm^{-1} , l'absorption est sensiblement la même pour le monoborate d'hexylène glycol et les phényl-borates ; même constatation pour la bande située à $1290 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ (pour laquelle nous notons une absorption quinze fois plus forte environ dans ces dérivés que dans les glycols de départ).

Spectre infra-rouge des dérivés Borés

DERIVES	CONCENT ^{rt} M/ml	1265 cm ⁻¹	1290 - 1300 cm ⁻¹	1340 cm ⁻¹	1375 cm ⁻¹
<u>Diols</u>					
hexylène glycol	1.10 ⁻⁴	0	0,062	0	0,115
néopentyl glycol	1.10 ⁻⁴	0	0,039	0	0,063
éthyl hexane-diol	1.10 ⁻⁴	0	0,050	0	0,075
triméthyl pentanediol	1.10 ⁻⁴	0	0,048	0	0,062
<u>Pyroborates de</u>	1).				
hexylène glycol	1.10 ⁻⁴	1,28	3,04	3,16	4,32
néopentyl glycol	saturation	0,32	0,22	0,457	0,32
éthyl hexanediol	1.10 ⁻⁴	2,30	2,50	4,93	2,73
triméthyl pentanediol	1.10 ⁻⁴	2,30	3,20	5,40	4,26
<u>Monoborate de</u>					
hexylène glycol	1.10 ⁻⁴	0,34	0,64	0,70	0,915
<u>Phényl borates</u>					
de					
hexylène glycol	1.10 ⁻⁴	0,263	(T = 0) ²⁾	0,283	0,333
néopentyl glycol	1.10 ⁻⁴	0,434	(T = 0)	0,295	0,174
éthyl hexane-diol	1.10 ⁻⁴	0,236	0,076	0,194	0,160
triméthyl pentanediol	1.10 ⁻⁴	0,236	0,076	0,209	0,194

1) - pour les pyroborates la concentration est exprimée en équivalents par millilitre.
 2) - (T = 0) veut dire que la transmittance était nulle pour (C) = 3.10⁻⁴ M/ml.

- Par contre les deux dernières bandes sont plus faibles dans les phényl-borates que dans les mono-borates (la bande de 1375 cm^{-1} est 9 fois plus forte dans le monoborate que dans le diol et 3 fois plus forte dans les phényl borates que dans les diols).

- Enfin, les pyroborates ont une absorption beaucoup plus forte : à 1265 cm^{-1} , ils absorbent 10 fois plus ; à $1290\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$, 5 fois plus ; à 1340 cm^{-1} , ils absorbent 5 fois plus que le monoborate et 20 fois plus environ que les phényl borates et à 1375 cm^{-1} , de 15 à 20 fois plus que les phényl-boronates et 5 fois plus que le monoborate.

Pour nous résumer, nous pouvons dire :

1 - que l'absorption due aux diols à 1290 et 1375 cm^{-1} est totalement masquée dans les dérivés Borés du type borates ou phényl boronates.

2 - que les pyroborates :

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} - \text{O} - \text{B} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$$

ont une absorption générale beaucoup plus forte pour les quatres bandes considérées.

3 - que les monoborates :

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{B} - \text{OH} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$$

ont une absorption intermédiaire entre les pyroborates et les phényl borates à 1340 et 1375 cm^{-1} .

4 - que les phényl borates ont une absorption plus faible à 1340 et 1375 cm^{-1} , et une absorption comparable à celle des mono-borates à 1265 et 1290 cm^{-1} .

Il apparaît que l'absorption à 1340 et 1375 cm^{-1} diminue quand le nombre de liaisons B - O diminue.

GERRARD signalait un doublet caractéristique pour la structure



pyroborate : à 1264 et 1378 cm^{-1} . Il nous semble

difficile d'attribuer un doublet à cette structure alors que les quatre absorptions se retrouvent systématiquement dans tous ces dérivés d'une part, et que d'autre part ces absorptions sont toutes les 4 très accentuées, dans les pyroborates.

Ce serait alors cette absorption considérablement plus forte qui serait caractéristique de la structure



Les phényl borates présentent en outre les bandes classiques d'absorption d'ue aux vibrations de valence B - C_{Ar} à 1155 cm⁻¹.

Enfin, nous trouvons un dernier pic caractéristique des structures aromatiques, puisqu'il est dû aux vibrations, hors du plan, des C - H du noyau aromatique, mono substitué, que l'on trouve à 690 - 700 cm⁻¹. ZIMMERMAN et WEIDMANN avaient trouvé cette absorption à 705 - 715 cm⁻¹, mais ces auteurs travaillaient sur des pastilles de bromure de potassium tandis que nous avons opéré sur des solutions chloroformiques.

DEUXIEME PARTIE

Nous allons étudier des borates de β glycols et d'amino alcools qui n'ont pas encore été préparés (mis à part un biborate dont nous parlerons).

Nous verrons tout d'abord :

- les produits de départ
 - la synthèse de ces dérivés
 - quelques résultats d'étude infra-rouge se rapportant à ces esters.
-

BORATES MIXTES

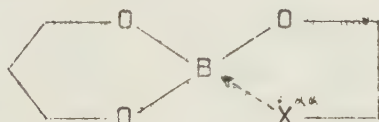
Nous avons vu jusqu'à maintenant :

1 - qu'à partir de tous les pyroborates obtenus, seuls les borates d'hexylène glycol et de diméthyl 2.4. - hexanediol 2.4. étaient stables et de préparation facile.

2 - que tous les phényl borates correspondants se préparaient aisément et étaient stables.

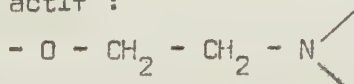
Il s'ensuit que si un borate a, toutes choses étant égales par ailleurs, ou une énergie de délocalisation ou un encombrement stérique tels que la formation d'un Bore de configuration sp^3 est facilitée, il sera sensible à l'hydrolyse et donc peu stable.

Nous avons tenté de stabiliser ces borates ayant tendance à former des Bore sp^3 , en les conjuguant à des dérivés bifonctionnels, la deuxième fonction étant basique au sens de LEWIS, de façon à former des composés dans lesquels l'atome de Bore est tétragonal.



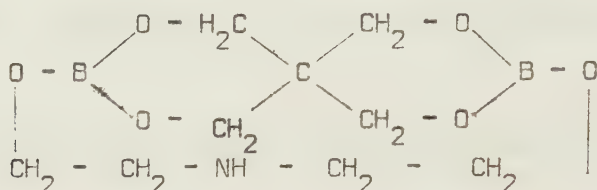
Les dérivés bifonctionnels sont des alcool amines. Ils forment une liaison covalente B - O par estérification de la fonction alcool et une liaison donneur-accepteur B $\leftarrow$ N par les électrons libres de l'atome d'Azote.

Nous avons choisi ces alcool-amines en raison des nombreux produits pharmaceutiques à action anesthésique ou antihistaminique possédant ce radical actif :



Les alcool-amines ont déjà été utilisées comme agents estérifiants de l'acide borique ou phényl borique mais toujours en borates symétriques. Déjà sur ces borates, se notaient une plus grande résistance à l'hydrolyse

et une plus grande stabilité résultant de la coordination de l'atome d'Azote sur l'atome de Bore. A notre connaissance, il n'y a eu qu'une synthèse d'ester mixte effectuée : il s'agit de l'estérification de l'acide borique par le pentaerythritol d'une part et par la di-ethanol-amine d'autre part :



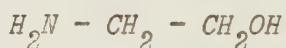
Les borates mixtes que nous avons préparés, l'ont été à partir de glycols 1-3 et de diverses alcanol-amines :

- glycols : ce sont les tri-méthyl 2.2.4. pentanediol 1-3 ; éthyl hexanediol; néopentyl glycol et hexylène glycol dont nous avons déjà vu les caractères physiques précédemment.

- Alcanol-amines :

Mono-éthanol-amine : liquide incolore à odeur ammoniacale.

Hygroscopique. Entraînable à la vapeur d'eau.



P.M. = 61

P.E. = 172°C

$$n_D^{20} = 1,4539 \text{ (Litt.)}$$

la mono-éthanol-amine utilisée avait un indice de réfraction de :

$$n_D^{20} = 1,4517$$
$$d_4^{20} = 1,018$$

La courbe de neutralisation par une solution d'acide chlorhydrique normale indique un pH de demi-neutralisation de 9,55 en solution aqueuse. La valeur trouvée dans la littérature est : $pK_{(H_2O)} = 9,50$.

Cet amino-alcool, appelé également Colamine, se retrouve dans les phosphatides biologiques ; il est utilisé dans la synthèse de tensio-actifs, shampoings, émulsifiants et enfin dans l'industrie des antibiotiques.

. Mono-isopropanol-amine : Liquide incolore, entraînable à la vapeur d'eau.



P.M. = 75

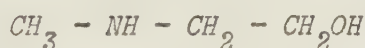
P.E. = 160°C

$d(18) = 0,973$

$n_D^{20} = 1,4469$ (litt. $n_D^{18} = 1,4500$)

pH de demi-neutralisation en solution aqueuse = 9,40.

. Mono-méthyl-éthanol-amine : liquide incolore, visqueux, à odeur ammoniacale - entraînable à la vapeur d'eau.



P.M. = 75

P.E. (747) = 159°C

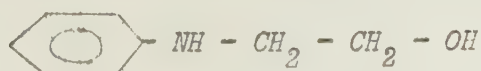
$d_4^{20} = 0,937$

$n_D^{20} = 1,4394$ (litt. $n_D^{20} = 1,4385$)

pH de demi-neutralisation en solution aqueuse = 9,78.

Cette base est retrouvée dans la codéine et la thébaïne. Elle est considérée comme le précurseur de la choline in vivo. Elle est utilisée dans la synthèse de produits pharmaceutiques, d'insecticides et d'agents émulsifiants.

. Phényl-éthanol-amine : liquide coloré



$$P.M. = 137$$

$$P.E. = 286^{\circ}C$$

$$n_D^{20} = 1,5773$$

$$\text{valeur trouvée dans la littérature : } n_D^{20} = 1,5749$$

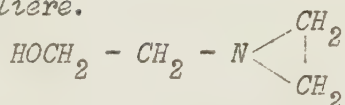
$$d_4^0 = 1,110$$

$$d_{20}^{25} = 1,1129$$

$$pH_{DN(H_2O)} = 4,30$$

peu entraînable à la vapeur d'eau.

. Aziridine éthanol amine : liquide incolore à odeur très particulière.



$$P.M. = 87 \text{ (isomère de la morpholine)}$$

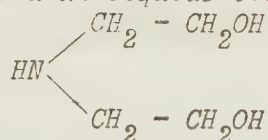
$$n_D^{20} = 1,4512$$

$$(Litt. : 1,4582)$$

$$pH_{DN(H_2O)} = 7,20 \text{ peu entraînable à la vapeur d'eau.}$$

Cette alcanol-amine est très intéressante par son groupe éthylène imine reconnu pour son activité inhibitrice de croissance utilisée dans le thiophosphoramine (THIOTEPA) et la tétramine qui sont des agents alkylants.

. Di éthanol amine : à l'état pur se présente sous forme de prismes déliquescents de P.F. = $28^{\circ}C$, mais en général on l'utilise sous forme d'un liquide visqueux.



$$d_4^{30} = 1,0881$$

$$P.E. = 269^{\circ}C$$

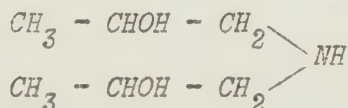
$$n_D^{30} = 1,4753$$

$$(n_D^{20} = 1,4749 \text{ trouvé})$$

$$pH_{DN(H_2O)} = 8,90$$

utilisée de la même façon que la Mono-éthanol-amine - peu entraînable à la vapeur d'eau.

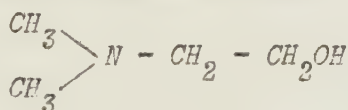
. Di-isopropanol-amine : Produit solide blanc déliquescent, peu entraînable à la vapeur d'eau.



$$\begin{array}{l} \text{P.M.} = 133 \\ \text{P.F.} = 42^\circ\text{C} \\ \text{P.E.} = 248^\circ\text{C} \end{array}$$

$$pH \text{ de demi-neutralisation en solution aqueuse : } pH_{DN(H_2O)} = 8,67$$

. N-diméthyl-éthanol-amine : liquide incolore, hygroscopique, entraînable à la vapeur d'eau.



$$\begin{array}{l} \text{P.M.} = 89 \\ \text{P.E.} = 135^\circ\text{C} \end{array}$$

$$d_4^{20} = 0,8866$$

$$n_D^{20} = 1,4300 \text{ est la valeur donnée dans la littérature.}$$

$$pH \text{ de demi-neutralisation en solution aqueuse : } 9,30.$$

Cet amino-alcool est utilisé comme agent de flottation, inhibiteur de corrosion.

Dans l'industrie pharmaceutique, on le retrouve dans la synthèse des anesthésiques locaux et des antihistaminiques.

Dans l'alimentation du bétail, la N-diméthyl-éthanol-amine est un succédané de la Choline.

Enfin, on l'utilise aussi dans l'industrie textile et dans celle des émulsifiants.

Il faut souligner que toutes ces alcanol-amines, à propriétés tensio-actives reconnues, ont leur place dans le domaine des anti-cryptogamiques et en dermatologie. On trouve d'ailleurs le mono-éthanol-amide de l'acide undécylénique employé comme antifongique.

- Synthèse de ces esters

Dans une première étude, nous avons fait agir les alcanolamines sur les pyroborates cités, à froid.

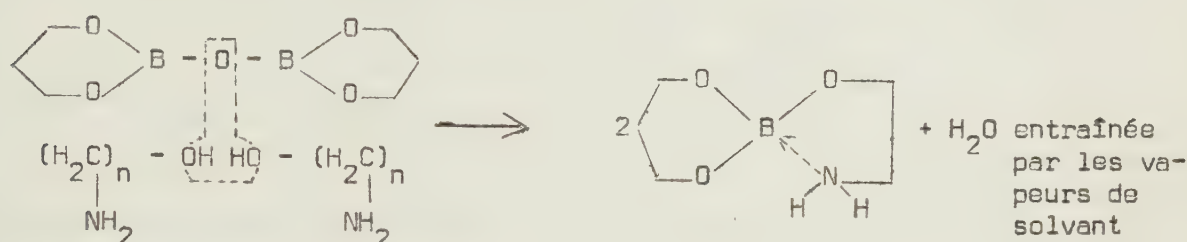
Dans des béchers tarés, on pèse exactement une quantité déterminée de pyroborate et on ajoute une quantité d'alcanol-amine équimoléculaire par rapport au Bore.

On note le dégagement de chaleur, le changement d'état du contenu des béchers, la perte de poids... ces observations et ces déterminations sont faites sur un espace de temps de 24 heures. (Les réactions même apparemment de polymérisation, au cours desquelles le contenu des béchers devient solide sont interprétées comme étant positives.)

Les résultats ont été les suivants :

Pyroborates alcanol amines	PYR. EH	PYR. TMPD	PYR. HG	PYR. NPG
monoéthanol amine	solide blanc t°/(+)	+	+	+
mono-isopro- panol-amine	+	+	peu net	+
mono-méthyl éthanol-amine	+	+	-	++
phenyl ethanol-amine	R é a c t i o n a p p a r e m m e n t n é g a t i v e a v e c t o u s .			
aziridine ethanol-amine	+	+	-	précipité blanc grand dégag ^t de chaleur
di ethanol amine	+	+	+	+
di isopro- panol-amine	peu net	+	-	peu net
N dimethyl ethanol-amine	R é a c t i o n a p p a r e m m e n t n é g a t i v e a v e c t o u s			

Ces premiers résultats, évidemment peu précis, ont été complétés en effectuant la condensation alcanol-amine pyroborates à chaud, en milieu xylénique, de façon à réaliser la déshydratation :



Nous préparons le pyroborate comme nous l'avons précédemment décrit, mais sans l'isoler. La déshydratation achevée, nous laissons le milieu réactionnel se refroidir et nous rajoutons l'alcanol amine. La quantité de ce composé mise en jeu dépend de l'entraînement à la vapeur d'eau qu'il subira: s'il n'est pas entraînable, il est ajouté en quantité équimoléculaire par rapport au Bore; s'il est entraînable, il est ajouté avec un excès de 20 % environ par rapport à la quantité théorique nécessaire.

Après addition de ce réactif, on chauffe à nouveau le milieu jusqu'à ce que le solvant distille pur, sans traces d'eau.

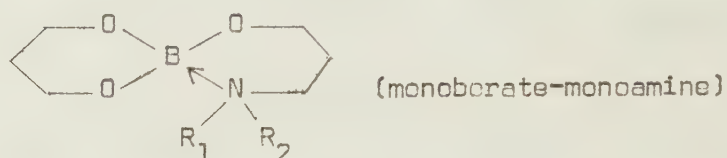
- La couche aqueuse séparée au moyen de la tubulure de Dean-Stark est recueillie, mesurée et dosée acidimétriquement de façon à connaître d'une part la quantité d'alcanol amine entraînée, d'autre part le taux de déshydratation de la réaction.

L'indicateur coloré utilisé pour ce dosage est un indicateur composé de rouge de méthyle et de bleu de bromothymol mis au point pour la détermination de l'ammoniaque lors d'un dosage d'Azote par la méthode de Kjeldahl.

- La préparation des borates mixtes se poursuit de deux manières différentes à partir de ce stade :

1er cas : Le borate a précipité lors de l'addition d'alcanol amine et ne s'est pas redissous à chaud. La déshydratation achevée, on laisse le

milieu refroidir complètement et on procède à une filtration, un essorage et une purification du précipité. Enfin on s'attache à l'analyse du produit propre et sec final. Ce cas est le plus fréquent pour les réactions positives dans le sens attendu, c'est-à-dire formation du borate :



2ème cas : le borate précipite lors de l'addition de l'alcanol amine mais se redissout à chaud; ou le milieu reste inchangé lors de l'addition du réactif : à la fin de la réaction, on distille le xylène, en général sous une pression résiduelle de 10 à 15 mm de mercure, et on dosera dans ce solvant, la fraction d'alcanol amine entraînée, par un dosage acidimétrique analogue à celui effectué sur la couche aqueuse.

Puis le xylène enlevé, on poursuit la distillation sous une pression résiduelle plus basse : 2 à 5 mm de mercure en général.

Les caractéristiques physiques sont déterminées sur ces produits fraîchement distillés.

- 1° -

Nous allons voir en premier lieu les réactions qui se sont déroulées normalement. Nous trouvons dans cette catégorie : la mono-éthanol-amine, la mono-isopropanol-amine, la di-éthanol-amine, la N-diméthyl-éthanol-amine, la phényl-éthanol-amine.

- Action de la mono-éthanol-amine sur les pyroborates : série O

Au moment de l'addition de monoéthanol amine sur les pyroborates, il y a une prise en masse immédiate. On laisse en contact puis on chauffe jusqu'à ce que le xylène distille pur. Nous appelons :

T	:	pyroborate triméthyl pentanediol + MEA	
E	:	- éthyl hexanediol	+ -
H	:	- hexylène glycol	+ -

N₀ : pyroborate néopentyl glycol + MEA

On filtre sur büchner les quatre précipités. On sèche dans une étuve sous vide jusqu'à poids constant.

Puis les quatre produits sont dosés, analysés.

Les résultats sont groupés dans le tableau A série 0.

Ces esters ont été dissous dans l'eau et cette solution été acidifiée à pH = 2,3. on porte à ébullition trente minutes. On revient en milieu neutre et on fait un entraînement à la vapeur d'eau : l'alcanol amine n'est pas déplacée.

On alcalinise alors nettement par la lessive de soude et l'on procède à un nouvel entraînement à la vapeur d'eau : l'alcanol amine n'est pas déplacée. Ce sont donc des molécules stables qui, bien que salifiées en milieu acide, se recyclisent en milieu alcalin.

- Action de la mono-isopropanol-amine sur les pyroborates : série 1

L'addition de mono isopropanol amine devait être théoriquement de 25g (proportion molécule/3).

Une première expérience a été faite avec un excès de 10 g.

Les borates mixtes de néopentyl glycol et hexylène glycol ont précipité immédiatement. Ils ont été filtrés, séchés sous vide jusqu'à poids constant de façon à ce qu'il ne reste plus de traces de xylène.

Les réactions correspondant aux deux autres borates n'ont pas été complètes. Il y a eu un entraînement de 14 g pour l'un , 17,5 g pour l'autre, d'alcanol-amine.

Nous avons repris cette synthèse en ajoutant un excès de 15 g de mono-isopropanol-amine.

Il y a eu une prise en masse immédiate du borate mixte d'éthyl-hexanediol, et une précipitation plus lente du borate mixte de triméthyl-pentanediol. Isolés et séchés, ils se sont révélés être les borates mixtes attendus.

Ce sont quatre poudres blanches dont les caractères sont indiqués dans le tableau A série 1.

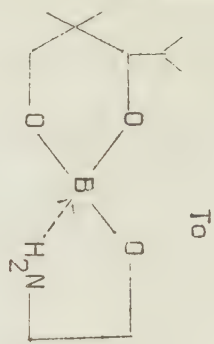
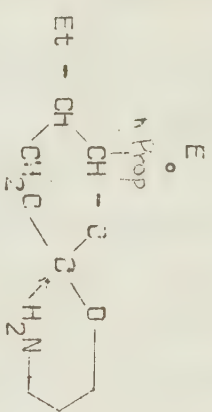
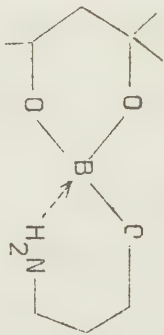
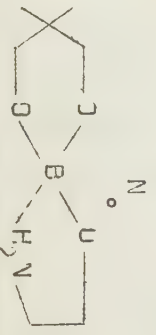
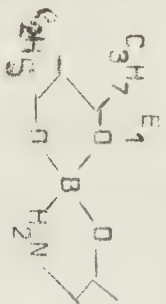
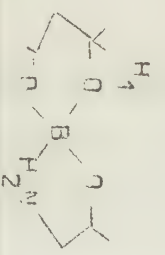
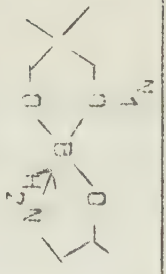
	Etat	PF	PM	Analyse	Solubilités												
 To	Solide blanc	84°C (Köfler)	215	<table><tr><th>Trouvé</th><th>Théorie</th></tr><tr><td>6,60</td><td>N 6,51</td></tr><tr><td>54,95</td><td>C 55,81</td></tr><tr><td>10,26</td><td>H 10,23</td></tr><tr><td>4,80</td><td>B 5,11</td></tr></table>	Trouvé	Théorie	6,60	N 6,51	54,95	C 55,81	10,26	H 10,23	4,80	B 5,11	Légèrement soluble dans eau (20°C) (1%). Très soluble dans l'alcool - insoluble à froid. Soluble à chaud dans l'acétone - Insoluble dans éther - soluble dans CHCl ₃ - insoluble dans benzène, xylène toluène.		
Trouvé	Théorie																
6,60	N 6,51																
54,95	C 55,81																
10,26	H 10,23																
4,80	B 5,11																
 E	Solide blanc	80°C (Köfler)	215	<table><tr><td>6,33</td><td>N</td><td>6,51</td></tr><tr><td>54,50</td><td>C</td><td>55,81</td></tr><tr><td>10,29</td><td>H</td><td>10,23</td></tr><tr><td>4,80</td><td>B</td><td>5,11</td></tr></table>	6,33	N	6,51	54,50	C	55,81	10,29	H	10,23	4,80	B	5,11	Mêmes solubilités que T.
6,33	N	6,51															
54,50	C	55,81															
10,29	H	10,23															
4,80	B	5,11															
 H	Solide blanc	55°C (Köfler)	167	<table><tr><td>7,15</td><td>N</td><td>7,48</td></tr><tr><td>49,79</td><td>C</td><td>51,33</td></tr><tr><td>9,31</td><td>H</td><td>9,62</td></tr><tr><td>5,85</td><td>B</td><td>5,88</td></tr></table>	7,15	N	7,48	49,79	C	51,33	9,31	H	9,62	5,85	B	5,88	Soluble dans l'eau - soluble dans l'alcool - insoluble dans acétone et éther - légèrement soluble dans CHCl ₃ - insoluble dans benzène, toluène, xylène.
7,15	N	7,48															
49,79	C	51,33															
9,31	H	9,62															
5,85	B	5,88															
 N	Solide blanc	110°C (Köfler)	173	<table><tr><td>7,98</td><td>N</td><td>8,09</td></tr><tr><td>47,40</td><td>C</td><td>48,55</td></tr><tr><td>9,45</td><td>H</td><td>9,25</td></tr><tr><td>6,0</td><td>B</td><td>6,358</td></tr></table>	7,98	N	8,09	47,40	C	48,55	9,45	H	9,25	6,0	B	6,358	Soluble dans l'eau - soluble dans l'alcool - insoluble dans les autres solvants
7,98	N	8,09															
47,40	C	48,55															
9,45	H	9,25															
6,0	B	6,358															

TABLEAU A

Série 1

Etat	PF	PM	théorie	Analyses	trouvée	Solubilités
	Solide blanc	78° Buchi 80° Köfler	229	5,90 56,25 9,34 4,78 N C H B	6,11 57,64 10,48 4,80 N C H B	Eau (20°) Alcool Acétone CHCl ₃ Ether Benzène
	Solide blanc	81° (Büchi)	229	5,90 58,25 9,34 4,50 N C H B	6,11 57,64 10,48 4,80 N C H B	Eau Alcool CHCl ₃ Ether Benzène, xylène : Insoluble Acétone : Insoluble.
	Solide blanc	82° (Büchi)	201	6,10 54,19 9,34 5,30 N C H B	6,96 53,73 9,95 5,47 N C H B	Eau 1% Alcool 2% Acétone 0,2% CHCl ₃ 1,6% Ether 0,2% Benzène 0,1%
	Solide blanc	113° (Köfler) 113° (Büchi)	187	7,35 49,60 9,055 5,80 N C H B	7,48 51,33 9,62 5,98 N C H B	Eau 1% Alcool 0,5% Acétone Insoluble CHCl ₃ 0,1% Ether Insoluble Benzène Insoluble

- Action de la phényl éthanol amine sur les pyroborates (série3)

Aux pyroborates préparés en solution xylénique dans les proportions de $\frac{M}{3}$ en Bore, on ajoute une quantité équivalente ($\frac{M}{3}$) de phényl éthanol amine, soit 45,66 g.

Le milieu semble ne subir aucun changement. Il est chauffé et lorsque 3 ml d'eau ont été recueillis, le xylène distille pur : ceci correspond à la quantité théorique d'eau ; il n'y a aucun entraînement de cette éthanol amine.

Le xylène est distillé sous pression réduite : il passe à 36°C sous une pression de 10 mm de mercure environ. Les produits de la réaction distillent ensuite.

- Borate mixte de triméthyl pentanediol : une seule fraction, obtenue à 246°C (pression de 5 mm de mercure - liquide jaune clair).

- Borate mixte d'éthyl hexanediol : une seule fraction obtenue. Il reste un résidu correspondant aux impuretés difficiles à éliminer de la phényl éthanol amine.

Le borate passe à 225°C sous une pression résiduelle de 5 mm de mercure. C'est un liquide jaune qui brunit peu à peu.

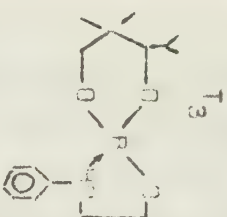
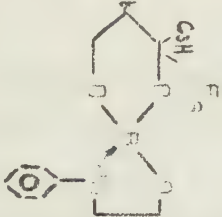
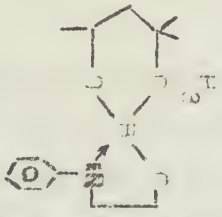
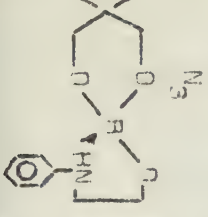
- Borate mixte d'hexylène glycol

Une fraction passe à 208°C sous 5 mm de mercure de pression. c'est un liquide jaune épais.

- Borate mixte de néopentyl glycol

Il distille à 180°C sous 10 mm de mercure comme pression. C'est un liquide jaune pâle qui se solidifie très rapidement.

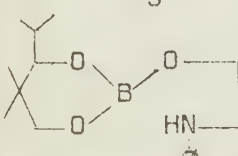
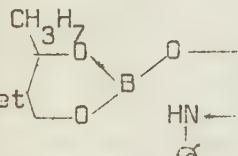
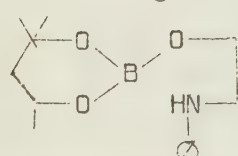
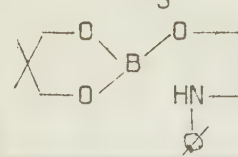
L'analyse et les caractéristiques physiques de ces borates sont indiquées dans le tableau A série 3.

	ETAT	PE ou PF	d ⁴	n _D ²⁰	PM	ε.- UV. sol. alcoolique	Analyse	Solubilité
	liquide troupe brun (infusé- ment clair- noir)	DE = 24600 (5mm)	(28°C) (30°C) 1,0011 1,5104	291	ε. = 1,24.10 ⁴ λ = 2460 Å	troupe 64,46 9,02 4,26 2,60 C H N F 65,98 8,02 4,84 2,78	insoluble dans l'eau soluble dans alcool en % Acétone 20 % CHCl ₃ 50 % Benzène 50 % Ether 25 %	
	liquide troupe brun troupe troupe	PE = 22500 (5 mm)	(28°C) (30°C) 1,0132 1,5100	291	ε. = 1,22.10 ⁴ λ = 2460 Å	65,45 5,62 4,26 3,67 C H N F 65,98 8,93 4,81 3,78	insoluble dans l'eau (suer) alcool : 20 % DPE Acétone Ether Benzène Xylène Cn %	
	liquide jaune	DE = 20800 (5 mm)	(28°C) (30°C) 1,0065 1,5080	263	ε. = 1,20.10 ⁴ λ = 2460 Å	62,95 8,05 5,26 4,12 C H N F 62,98 8,26 5,32 4,18	EAU : suer + eau d'ile alcool : 40 % DPE CHCl ₃ Ether Acétone Benzène Xylène : solution (en % alcool)	
	solide légerement jaunâtre	PE = 18000 (10 mm) PE = 6105 (Buchl)	-	249	ε. = 1,21.10 ⁴ λ = 2460 Å	62,90 8,23 5,40 4,39 C H N B 62,80 8,03 5,32 4,41	EAU 2,5 % Alcool 12,5 % CHCl ₃ 12,5 % NCF 12,5 % Xylène 12,5 % - Ether 11 % Acétone 14,2 % - Benzène 10	

Nous avons voulu comparer le spectre ultra-violet de la phényl éthanol amine et celui des borates mixtes dans l'éthanol.

Le spectre de la phényl éthanol amine montre à la concentration de $5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$ une bande E_1 à $2060 \text{ \AA}$ avec une absorption moléculaire de $\epsilon = 17\,200$ en admettant la loi de BEER suivie ; et une bande E_2 à $2460 \text{ \AA}$ avec une absorption moléculaire $\epsilon = 13\,300$, les bandes B n'apparaissent pas avant $280 \text{ m}\mu$ et nécessitent une dilution dix fois moins grande.

Comparés au spectre de cette éthanol amine, nous indiquons les données des quatre borates mixtes :

Borate	Concentration (mole/l) (solutions alcooliques) éthanol 99°	Bande E_1 $\lambda \text{ m}\mu - \epsilon$	Bande E_2 $\lambda \text{ m}\mu - \epsilon$
T_3 	$5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$	206 16 400	246 12 400
E_3 	$5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$	206 16 400	246 12 200
H_3 	$5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$	206 16 300	246 12 000
N_3 	$5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$	206 16 000	246 12 000
Phenyl-ethanol amine	$5 \text{ M} \cdot 10^{-5}$	206 17 200	246 13 300

On constate donc un simple effet hypochromique au point de vue interaction hétérocycle boré sur le noyau aromatique de la phényl ethanol amine.

- Action de la di ethanol amine sur les pyroborates (série 6)

Nous opérons toujours dans les mêmes proportions : $\frac{M}{3}$ en Bore et nous rajoutons $\frac{M}{3}$ soit $\frac{105}{3} = 35$ g de di ethanol amine.

Tous les borates mixtes précipitent, sauf celui d'hexylène glycol. La déshydratation s'effectue sans entraînement de l'ethanol amino. Les trois borates mixtes ayant précipité, c'est-à-dire ceux de néopentyl glycol, triméthyl pentanedol, éthylhexanediol, sont filtrés et séchés.

Le borate mixte de néopentyl glycol est extrêmement hygroscopique et se liquéfie très vite : nous le gardons en ampoule scellée sous vide.

Le borate d'hexylène glycol et de di ethanol amine est distillé sous pression réduite.

Il distille à 160°C sous pression de 7 mm de mercure.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore épais. Il cristallise avec retard.

Les caractéristiques de ces dérivés sont indiquées dans le tableau : série 6.

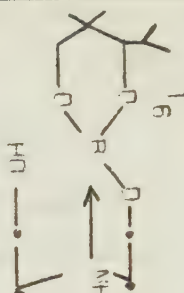
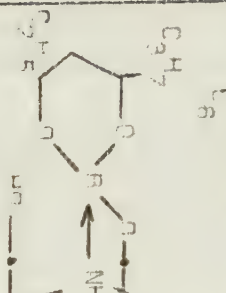
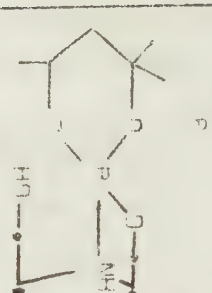
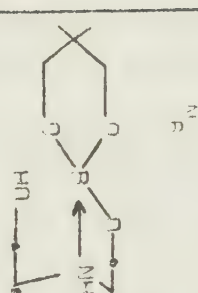
Les formules écrites sont, en fait, en résonnance avec les structures :



- Action de la N diméthyl ethanol amine sur les pyroborates (série 8)

La N diméthyl ethanol amine versée sur les pyroborates en solution dans le xylène ne provoque aucun changement. Cette ethanol-amine est ajoutée avec un excès de 1 g environ (soit 30,5 g au lieu de 29,66 g quantité théorique).

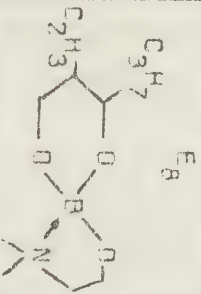
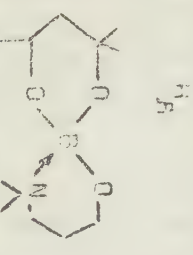
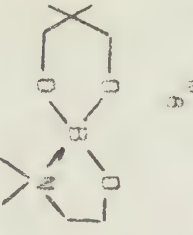
La désidratation achevée, on distille le xylène puis les borates mixtes sous pression réduite.

ETAT	PE	PF	d	η_D^{20}	PM	Analyse	Solubilités																				
	-	101°C (Köfler)	-	-	259	<table><tr><th colspan="2">Trouvé</th><th colspan="2">Théorie</th></tr><tr><td>N</td><td>5,20</td><td>N</td><td>5,40</td></tr><tr><td>C</td><td>58,05</td><td>C</td><td>55,60</td></tr><tr><td>H</td><td>10,30</td><td>H</td><td>10,03</td></tr><tr><td>B</td><td>4,12</td><td>B</td><td>4,247</td></tr></table>	Trouvé		Théorie		N	5,20	N	5,40	C	58,05	C	55,60	H	10,30	H	10,03	B	4,12	B	4,247	eau : légèrement soluble 1% acétone et éther : in- soluble alcool : peu soluble CHCl ₃ : soluble benzène, xylène, toluène : insoluble.
Trouvé		Théorie																									
N	5,20	N	5,40																								
C	58,05	C	55,60																								
H	10,30	H	10,03																								
B	4,12	B	4,247																								
	-	92°C (Köfler)	-	-	259	<table><tr><td>N</td><td>5,37</td><td>N</td><td>5,40</td></tr><tr><td>C</td><td>55,67</td><td>C</td><td>55,60</td></tr><tr><td>H</td><td>10,24</td><td>H</td><td>10,03</td></tr><tr><td>B</td><td>4,14</td><td>B</td><td>4,247</td></tr></table>	N	5,37	N	5,40	C	55,67	C	55,60	H	10,24	H	10,03	B	4,14	B	4,247	eau 1% alcool 1% CHCl ₃ soluble éther et acétone : in- soluble				
N	5,37	N	5,40																								
C	55,67	C	55,60																								
H	10,24	H	10,03																								
B	4,14	B	4,247																								
	liquide incolore - cristall. retard	261°C	(23°C) (23°C) 1,07391.4677	281	<table><tr><td>N</td><td>6,17</td><td>N</td><td>6,06</td></tr><tr><td>C</td><td>49,05</td><td>C</td><td>51,95</td></tr><tr><td>H</td><td>9,38</td><td>H</td><td>9,52</td></tr><tr><td>B</td><td>4,60</td><td>B</td><td>4,76</td></tr></table>	N	6,17	N	6,06	C	49,05	C	51,95	H	9,38	H	9,52	B	4,60	B	4,76	eau et alcool : misci- bles en toutes proportions soluble dans CHCl ₃ insoluble dans éther et acétone.					
N	6,17	N	6,06																								
C	49,05	C	51,95																								
H	9,38	H	9,52																								
B	4,60	B	4,76																								
	solide blanc très hygro- scopique	87°C (Rucht)	-	-	217	<table><tr><td>N</td><td>6,43</td><td>N</td><td>6,45</td></tr><tr><td>C</td><td>-</td><td>C</td><td>-</td></tr><tr><td>H</td><td>-</td><td>H</td><td>-</td></tr><tr><td>B</td><td>5,06</td><td>B</td><td>5,06</td></tr></table>	N	6,43	N	6,45	C	-	C	-	H	-	H	-	B	5,06	B	5,06	eau 5% alcool 2% CHCl ₃ 1,66% * DCF 0,66% acétone 0,3% éther, benzène, xylène insoluble.				
N	6,43	N	6,45																								
C	-	C	-																								
H	-	H	-																								
B	5,06	B	5,06																								

* DCF = dichloro 1-2-éthane

* DCF = dichlorure 1-2-6thane

TABLEAU A - Série B

	Etat	PE	dt	n_D^t	PM	Analyse	Solubilités
 T ₈	liquide jaune clair fluide	136 (10 mm) Hg	(17°5) 0,9453	(22°5) 1,4455	243	trouvé 5,25 N 59,02 C 11,48 H 4,52 B théorie 5,76 59,25 10,69 4,52	faiblement soluble dans l'eau - miscible en toutes proportions à : DCE - CHCl ₃ - éther - acétone - alcool - benzène - xylène.
 E ₈		140 (2 mm)	(17°5) 0,9384	(19°) 1,4475	243	5,68 N 58,02 C 11,10 H 4,49 B 5,76 59,25 10,69 4,52	DCF : dichloro 1-2 - éthane 10°-
 H ₈		116 (2 mm)	(19°) 0,9354	(18°) 1,4360	215	6,12 N 53,96 C 11,23 H 5,13 B 6,51 55,81 10,23 5,11	10°-
 M ₈		110 (2 mm)	(-19°) 0,9710	(18°) 1,4450	201	6,85 N 57,15 C 9,95 H 5,34 B 6,95 53,73 9,95 5,17	10°-

- Borate mixte de triméthyl pentanediol
distille à 136°C sous une pression de 10 mm de mercure - liquide peu vis-
queux jaune pâle.

- Borate mixte d'éthyl hexanediol
distille à 140°C sous une pression de 2 mm de mercure.

- Borate mixte d'hexylène glycol
passe à 116°C sous une pression de 2 mm de mercure.

- Borate de néopentyl glycol
distille à 110°C pour la même pression résiduelle.

Les caractères physiques et les constantes générales de ces dérivés
sont indiqués dans le tableau : série 8.

- 2° -

Les deux alcanol amines suivantes ont donné lieu à des réactions dif-
férentes; il s'agit de l'aziridine éthanol amine et de la di isopropanol
amine.

- Action de l'aziridine éthanol amine sur les pyroborates

Nous procédons toujours de la même manière, à savoir : préparation
du pyroborate par entraînement de l'eau formée au cours de la réaction, puis
après refroidissement du milieu, addition de l'alcanol amine. Les trois
milieux réactionnels correspondant aux glycols suivants : triméthyl penta-
nediol; hexylène glycol; éthyl hexanediol, restent inchangés. On déshy-
drate à chaud et on termine sous pression réduite par une distillation du
xylène puis du produit.

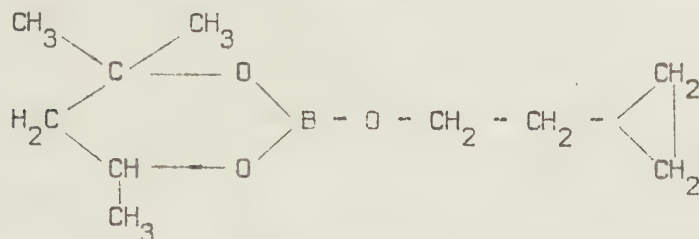
Les trois borates mixtes ainsi isolés sont des liquides légèrement
ambrés.

Les borates correspondant aux triméthyl pentanediol et éthyl hexane-
diol se sont polymérisés au bout de quelques temps tandis que celui corres-
pondant à l'hexylène glycol restait inchangé.

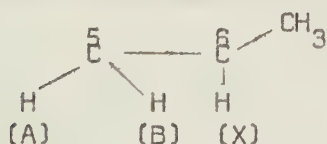
Les caractères de ces borates sont indiqués dans le tableau de la
série 4.

Très intéressés par le dérivé stable, borate mixte d'aziridine éthanol

amine et d'hexylène glycol, nous avons voulu avoir une confirmation de structure. Les Laboratoires VARIAN nous ont fourni le spectre RMN de ce dérivé : la formule proposée se trouve confirmée.



Pour le noyau dioxaborinane, nous retrouvons les mêmes signaux que ceux qui avaient été établis pour le monoborate de l'hexylène glycol : une seule modification : nous avons pour les protons du C₅ un signal qui correspondait à la partie AB d'un groupe ABX.



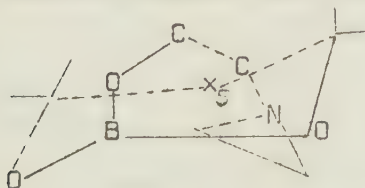
Dans le borate mixte, ce signal se trouve transformé en un multiplet affectant les pics internes élevés du signal initial.

Les seuls protons pouvant interférer avec ces protons sont ceux du noyau aziridine dont nous trouvons les signaux propres à 1,15 p.p.m (δ). Les protons des groupes O.CH₂ et N.CH₂ sont respectivement à δ = 3,9 p.p.m et δ = 2,35 p.p.m sous la forme attendue de deux triplets.

Le spectre I.R. de ce même dérivé possède les mêmes caractéristiques que ceux des borates mixtes étudiés.

A l'aide de ces données, on peut donc construire la molécule de la manière suivante :

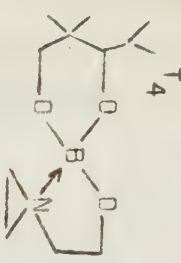
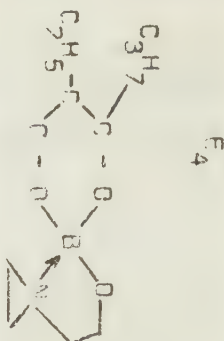
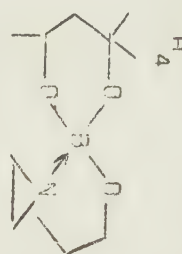
Cycle dioxaborinane "chaise" (en raison des méthyles substituants). Le Bore occupant une position "siège" - repliement de la chaîne éthanol - amine en pont au-dessus du cycle dioxaborinane. Les liaisons du Bore ne sont plus dans un même plan.



- Action de l'aziridine éthanol amine sur le pyroborate de néopentyl glycol

Au moment de l'addition de l'alcanol amine en quantité stoechiométrique, au pyroborate, il se produit un abondant précipité en même temps qu'une augmentation de température très sensible. Après un contact de plusieurs heures, on filtre ce précipité et on le fait sécher sous vide.

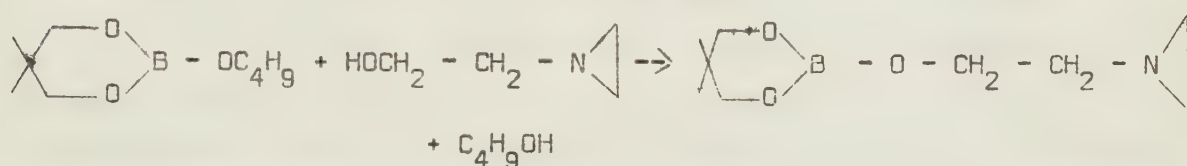
TABLEAU B - série 4

	Etat	PF	n_D^{20}	n_D^{25}	PM	Analyse	Solubilités
 T₄	liquide clair ambre	144°C (5 mm)	(24°C) 1,4548	(27°C) 1,0020	241	C 58,06 H 10,27 N 5,76 B 4,50 C 59,75 H 9,95 N 5,80 B 4,56	Effectuées sur des produits avant com- mencé à se polymé- riser eau : légèrement soluble. alcool : soluble benzène : gélifi- cation acétone - CHCl ₃ éther : résineux.
 E₄	liquide jaune clair	146°C (5 mm)	(24°C) 1,4579	(22°C) 1,013	241	C 58,01 H 9,55 N 5,76 B 4,50 C 59,75 H 9,96 N 5,80 B 4,56	eau : légèrement soluble. alcool : soluble benzène : gélifi- cation acétone - CHCl ₃ éther : résineux.
 H₄	liquide incolore	116°C (5 mm)	(24°C) 1,4430	(22°C) 1,0014	213	C 57,50 H 9,67 N 6,88 B 5,11 C 56,33 H 9,39 N 6,57 B 5,16	eau alcool CHCl ₃ DCE benzène miscible en toutes pro- portions.

On obtient une masse jaune vernissée en surface, à cassure blanche. Reprise par l'éther séché sur chlorure de calcium, on obtient une poudre blanche qui reprend l'aspect initial dès que l'éther est évaporé.

On reprend cette synthèse et on soumet, après un contact de 4 heures, le milieu à un chauffage nécessaire pour déshydrater : la quantité théorique d'eau est recueillie. Dans le ballon, il reste une masse polymérisée. En passant du xylène, au benzène, pour diminuer la température de déshydratation, on ne peut éviter cette polymérisation.

Nous avons essayé alors une méthode de trans-estérification entre le borate de néopentyl glycol et de n-butyle (= diméthyl 5.5. dioxo 1.3 borinane butoxy 2), et l'aziridine éthanol amine :



a) Préparation du borate de néopentyl glycol et de n-butyle.

Dans un ballon muni d'un séparateur de Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant, on place :

néopentyl glycol $\frac{M}{3}$ soit 34,66 g

n butanol $\frac{M}{3}$ soit 24,66 g

acide borique $\frac{M}{3}$ soit 20,66 g

et 150 ml de benzène

L'eau recueillie est de $3(\frac{M}{3})$ soit 18 ml.

b) Action de l'aziridine éthanol amine

Quand le contenu du ballon est complètement refroidi, on ajoute $\frac{M}{3}$ soit 29 g d'aziridine éthanol amine. On laisse en contact 10 heures puis on chauffe.

On soutire le distillat en notant le point d'ébullition. Et on prend l'indice de réfraction de chaque fraction de 10 ml à 12 ml (=contenance du Dean-Satrk), et la densité.

En effet, nous avons pensé pouvoir suivre l'élimination de butanol

par la variation de l'indice de réfraction. Pour cela, nous avons mesuré l'indice de réfraction du benzène de départ, celui du butanol de départ, et ceux de mélanges en poids butanol-benzène à la température à laquelle nous opérons.

Les mélanges butanol-benzène sont :

- mélange A : 8 g benzène - 2 g butanol - 20 %
- mélange B : 5 g benzène - 5 g butanol - 50 %
- mélange C : 2 g benzène - 8 g butanol - 80 %
- mélange D : 9 g benzène - 1 g butanol - 10 %
- mélange E : 1 g benzène - 9 g butanol - 90 %
- mélange F : 4 g benzène - 6 g butanol - 60 %
- mélange G : 6 g benzène - 4 g butanol - 40 %

Nous avons établi une courbe de la concentration de butanol dans le benzène en fonction de l'indice de réfraction en portant en abscisse le pourcentage du mélange en butanol et en ordonnées les indices de réfraction.

Nous avons de la même façon établi une courbe de la concentration de butanol dans le benzène en fonction de la densité (cette courbe est cependant moins précise que la précédente parce que les densités n'ont pas été déterminées par pycnométrie).

Indices de réfraction à $t = 28^{\circ}\text{C}$

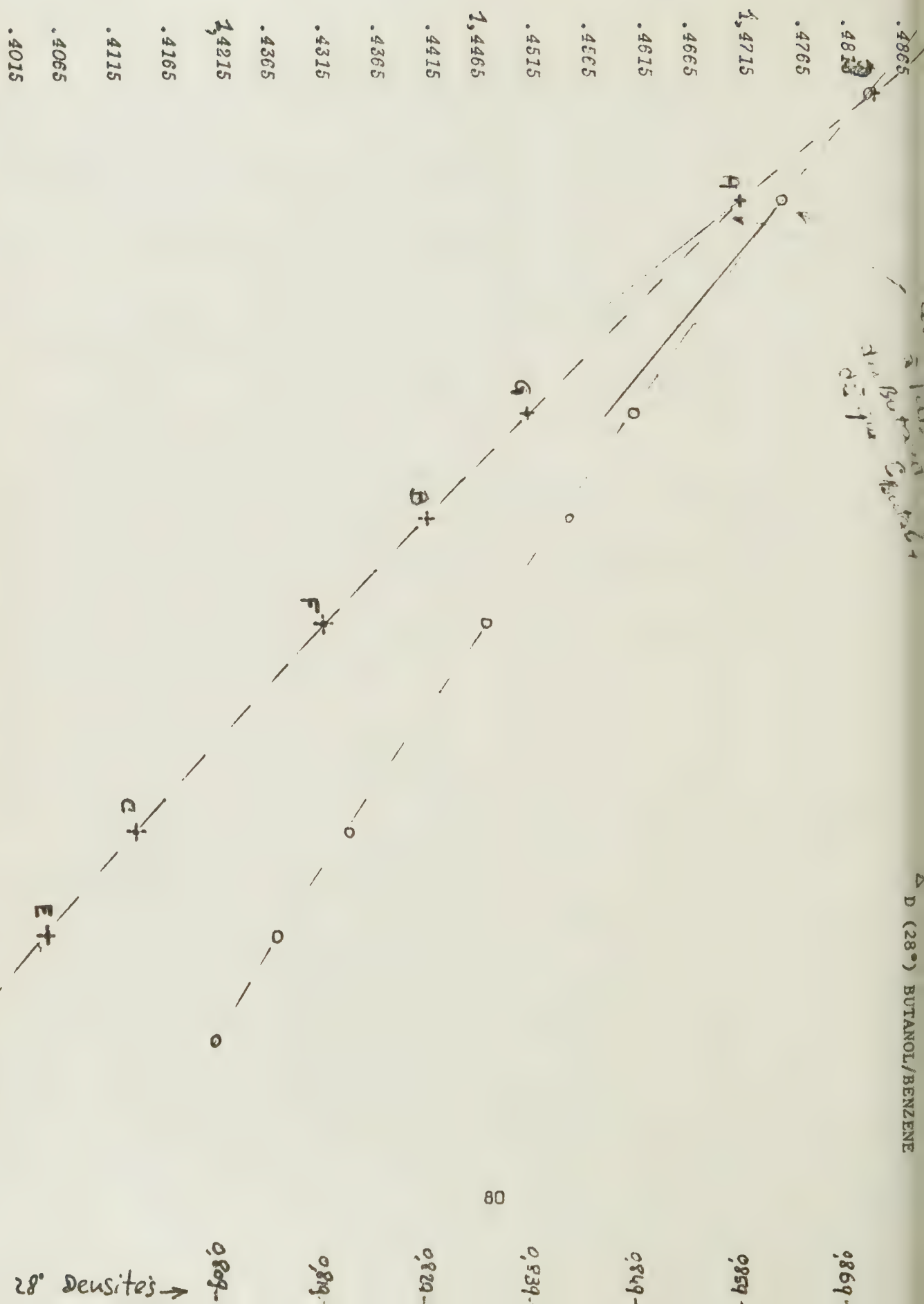
	densité		
benzène (pur)	0,879	1,4965 -->	(20°C théorique)= 1,50112
butanol (pur)	0,809	1,3965 -->	(20°C théorique)= 1,39931
(eau pure)		1,3327	
- mélange A	0,864	1,4715	20 %
- mélange B	0,843	1,4418	50 %
- mélange C	0,822	1,4139	80 %
- mélange D	0,871	1,4841	10 %
- mélange E	0,815	1,4052	90 %
- mélange F	0,835	1,4318	60 %
- mélange G	0,849	1,4515	40 %

Valeurs trouvées pour le distillat :

TUBES N° - vol. - P.E. -	$n_D^{t^\circ}$ (28°C)	Poids	Densité	BUTANOL éliminé % - g
1 et 2 (eau éliminée pour ester asymétrique)	1,335			
3 (benzène sur- montant eau)	1,4943			
4 (benzène)	1,4968			
Addition d'aziridine-éthanol amine				
5 - 12 ml-80°C	1,4933			
6 - 5 ml - 80°C	1,4932			
7 - 5 ml - 80°C	1,4932			
8 - 12 ml -80°C	1,4933			
9 - 13 ml -80°C	1,4915			
10 - 14 ml -82°C	1,4910			
11 - 12,5 ml-85°C	1,4902			
12 - 12 ml - 92°C	1,4899	10,49g	0,8745	5,5% - 0,577
13 - 12,5 ml-95°C	1,4891	10,92g	0,8740	6,25 - 0,682
14 - 12 ml - 100°C	1,4870	10,47g	0,873	7,25 - 0,760
15 - 10,5ml- 100°C	1,4852	9,15g	0,8715	9,25 - 0,846
16 - 12 ml -110° c	1,4823	10,44g	0,870	11,5 - 1,20
17 - 11 ml -120°C	1,4760	9,52g	0,866	16,5 - 1,57
18 - 2,5ml -140°C	1,4670	2,15g	0,861	24,5 - 0,52

Δ D (28°) BUTANOL/BENZENE

3.1 ml
Bu to C₆H₆ 1
C₆H₆ 1



80

28° Density

Quand la température atteint 140°C, on arrête le chauffage et la distillation, pour continuer sous pression réduite.

Pendant le refroidissement, le ballon a pris une teinte orangé vif.

Nous obtenons une fraction = N_4t -1-

qui passe à 70°C - $n_D^{28} = 1,4199$

Cette fraction pèse 25 g.

Dans le ballon, il reste une masse orangée totalement résinifiée =

N_4t -2-

La première fraction contient du Bore.

Elle est redistillée en microdistillation sous vide : on obtient deux fractions à peu près égales :

- N_4t 1 A = 38 - 39°C (10 mm de mercure de pression)

Liquide incolore

$n_D^{34} = 1,3988$

Neutre - odeur alcoolique nette et très forte

= butanol.

- N_4t 1 B = 104 - 105°C (10 mm de mercure de pression)

Liquide incolore

$n_D^{34} = 1,4238$

$d^{(28^{\circ}5)} = 0,9466$

Solution aqueuse pH = 7,35

Dosée acidimétriquement en présence de mannitol, on obtient un poids moléculaire de 196.

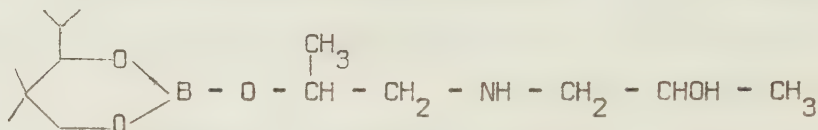
(attendu : 199)

Ce produit bien que gardé à l'abri de la lumière et en flacon bouché est décomposé un mois plus tard.

Bien qu'ayant pu isoler une très faible proportion de ce borate, il faut noter que par cette méthode encore il y a eu une polymérisation presque totale des produits de la réaction. Et c'est cette polymérisation provoquant un changement du milieu et une forte augmentation de la température qui nous avait fait compter comme positive l'action de l'aziridine éthanol amine sur le pyroborate de néopentyl glycol dans la toute première expérience.

- Action de la di-isopropanol amine sur les pyroborates

Dans cette réaction, nous n'avons obtenu qu'un dérivé "normal", avec un bon rendement, et à un état de pureté satisfaisant. Ce borate mixte est celui relatif au triméthyl pentanediol : un précipité se forme lors de l'addition de di-isopropanol amine sur ce pyroborate. On chauffe et la déshydratation terminée, on distille le xylène. Le précipité ne s'est pas redissous à chaud : on filtre. On essore. On fait sécher sous vide. Ce borate dont l'analyse correspond à la formule :



est une poudre blanche.

P.M. = 287

P.F. = 83°C (Büchi) (82°C Köfller)

Soluble dans l'eau (1 %)

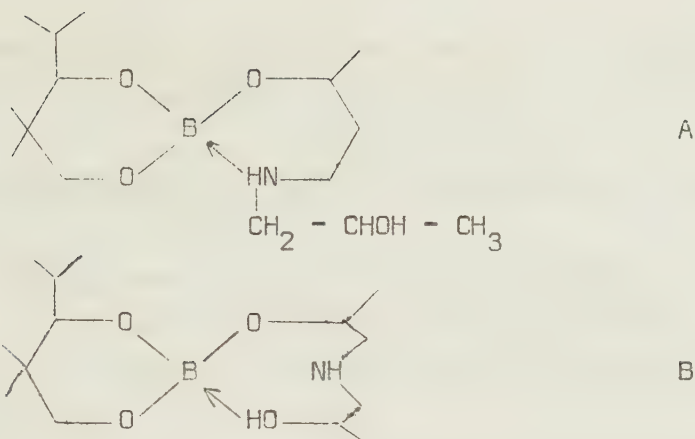
Très soluble dans l'alcool, le chloroforme, le dichloro 1-2 éthane (28 %)

Soluble dans l'acétone et l'éther en proportions moins grandes que dans l'eau.

L'analyse élémentaire donne :

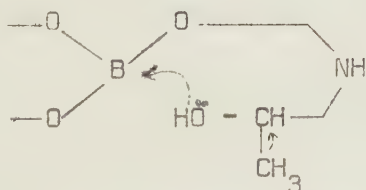
Trouvé	Théorique
B = 3,79 %	3,83 %
N = 4,90 %	4,88 %
C = 58,58 %	58,53 %
H = 10,07 %	10,42 %

Nous ne savons pas si la liaison de coordination interne sur le Bore est une N-coordination (A) ou une O-coordination (B).



Le spectre I.R. de la di-isopropanol amine en solution dans du chloroforme (0,1899 g/4 ml) est difficile à interpréter pour résoudre ce problème : en effet les amines secondaires aliphatiques n'ont pas la bande de vibration de déformation N - H dans la région de 1600 à 1500 cm^{-1} . On peut simplement noter que la large bande correspondant aux liaisons hydrogène d'association des groupes OH, à $3500-3550 \text{ cm}^{-1}$ n'existe plus dans l'ester, ceci tendrait donc à faire admettre la formule B, alors qu'il nous avait semblé que la coordination, dans les borates mixtes de di-éthanol amine, était une H-coordination (A).

On peut considérer que dans la fonction alcool OH secondaire, l'oxygène cède plus facilement une paire d'électrons que dans la fonction alcool OH primaire car le carbone (lié à O) reçoit des électrons du CH_3 voisin (effet donneur du CH_3).



C'est pourquoi la di-éthanol amine et la di-isopropanol amine n'auraient pas les mêmes structures de coordination sur le Bore. Toutefois, il est plus vraisemblable, que ces deux sortes d'esters (di-éthanol amine et di-isopropanol-amine) aient une structure qui soit en équilibre avec les deux formes coordonnées possibles, et l'on pourrait seulement dire que la forme prédominante est la structure N-coordinée pour les esters de la di-éthanol amine et la structure O-coordinée pour ceux de la di-isopropanol amine.

Quant à l'action de la di-isopropanol amine sur les trois autres pyroborates, elle a donné des résultats très différents :

- Action de la di-isopropanol amine sur le pyroborate d'éthyl hexane-diol

Après distillation du xylène, on distille sous pression réduite les produits de la réaction et on obtient trois fractions :

. première fraction = 128-132°C (2mm de mercure)

Liquide.

devenue solide blanc deux jours plus tard

P.F. = 35°C

. deuxième fraction = 140-154°C (5mm de mercure)

Liquide.

devenue solide blanc cinq jours plus tard.

P.F. = 33°C

. troisième fraction : 180°C (5 mm de mercure)

Liquide jaune épais.

Les dosages de Bore et les dosages acidimétriques permettent de conclure que les deux premières fractions sont essentiellement constituées de di-isopropanol amine ayant entraîné une faible proportion de pyroborate.

La di-isopropanol amine étant solide, il est normal que ces deux fractions soient devenues solides (P.F. de la di-isopropanol amine = 39°C).

La troisième fraction -liquide jaune, épais - a donné les résultats suivants :

-dosage de Bore pour la méthode A.O.A.C. :

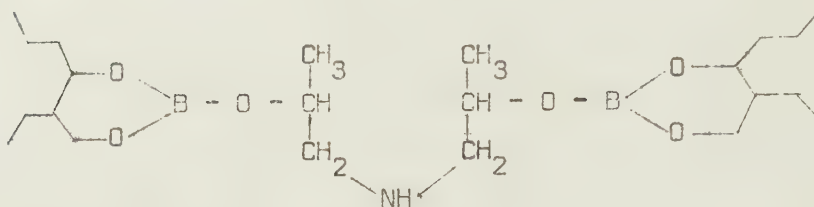
$Eq_{(B)} = 238$

-dosage titrimétrique par $SO_4^{H_2N}_4^{2-}_1$

$Eq_{(N)} = 390$

Ce qui donne un dérivé ayant une proportion de 3 atomes de Bore pour deux atomes d'azote, auquel on pourrait attribuer la structure "grand cycle" suivante :

La deuxième fraction est un diborate monobasique :



P.M. = 441

(= Eq N)

(Eq_B = 220)

- Action de la di-isopropanol amine sur le pyroborate d'hexylène glycol

Nous avons repris quatre fois cette expérience et nous avons obtenu chaque fois, deux fractions :

- l'une passant à 114° c sous 2 mm Hg de pression résiduelle,
- l'autre passant à 168° c sous la même pression.

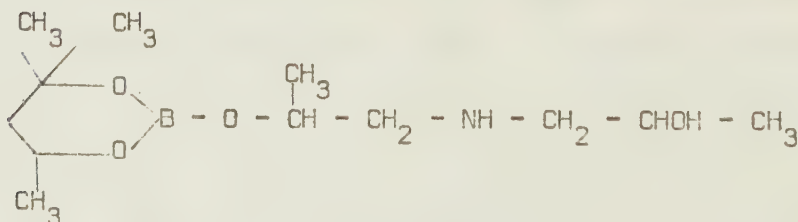
Ce sont deux liquides jaunes, épais, ayant comme indices de réfraction :

- 1ère fraction : $n_D^{24} = 1,4480$
- 2ème fraction : $n_D^{24} = 1,4508$

Les dosages de Bore et d'azote donnent les résultats suivants :

- 1ère fraction : Eq_(B) = 256 - Eq_(N) = 260
- 2ème fraction : Eq_(B) = 220 - Eq_(N) = 325

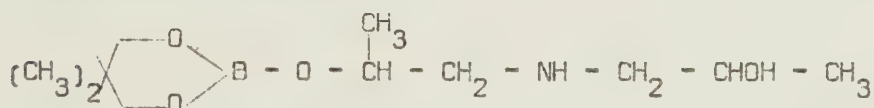
La première fraction est donc le borate attendu :



Cette fraction ne représente qu'une très faible quantité.

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{O} \\
 | \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \text{B} \quad \quad \quad \text{B} \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{CH} - \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH} - \text{CH}_3 \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{NH} \quad \quad \quad \text{NH} \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{HC} - \text{O} \quad \quad \quad \text{CH} - \text{O} \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{B} \\
 | \\
 \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_3
 \end{array}$$

Ajoutée en quantité équimoléculaire par rapport au Bore, la di-isopropanol amine réagit sur le pyroborate pour donner en très petite quantité le borate attendu :



et la majeure partie subit une polymérisation.

Ajoutée en quantité inférieure, la di-isopropanol amine réagit pour donner, à côté d'une masse polymérisée, un borate dont l'analyse correspond à la formule :



P.M. = 349

P.E. = 128°C (5 mm de mercure)

- Action de la N-méthyl éthanol amine sur les pyroborates : série 2

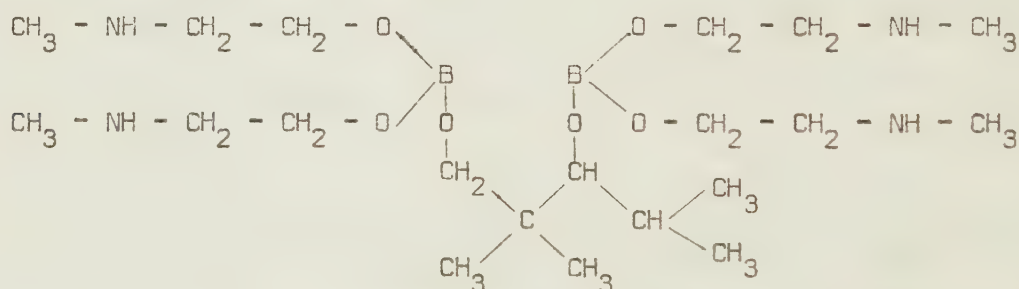
Là aussi, nous avons travaillé sur des quantités correspondant au tiers des moles (en bore) et la quantité d'éthanol amine ajoutée est en excès par rapport à la quantité théorique : 10 g d'excès pour 25 g théoriques parce qu'il y a un entraînement de ce réactif par l'eau et le xylène.

- Action sur le pyroborate de triméthyl 2.2.4. pentanediol

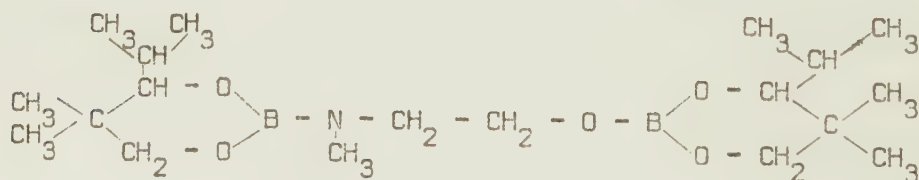
Nous obtenons une fraction qui distille à 150° c sous une pression de 10 mm de mercure et qui se solidifie très vite : P.F. = 85°C.

Les dosages de Bore par la méthode A.O.A.C. donnent un équivalent en Bore de 237 et les dosages acidimétriques donnent un équivalent en azote : 120.

Nous avons donc la proportion de deux atomes d'azote pour un atome de bore : ceci conduit à la formule :



La seconde fraction passe à une température élevée : 200°C sous 10 mm de mercure de pression : c'est un liquide jaune très épais qui a une proportion de Bore double de celle d'azote et auquel nous avons attribué la formule suivante :

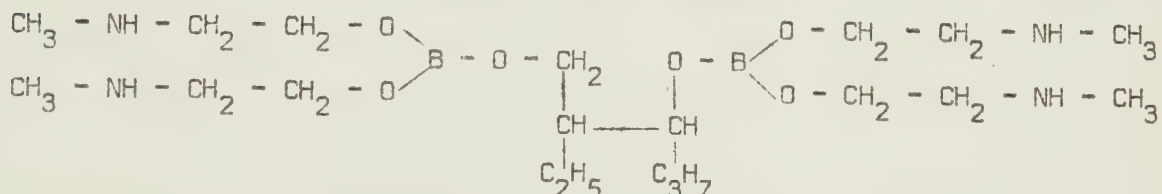


P.M. = 385

Eq_B = 192,5 (trouvé = 193,81)

Eq_N = 385 (trouvé = 407)

Nous obtenons des dérivés identiques lors de l'addition de mono méthyl éthanol amine sur le pyroborate d'éthyl hexanediol.



Solide blanc cristallisé

P.M. = 460 Eq_B = 230

Eq_N = 115

P.F. = 76°C

Et le second dérivé qui passe à 170°C - liquide jaune, très épais, se prend en masse lentement.

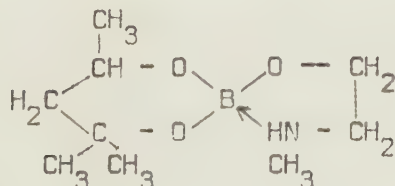
- Action de la mono méthyl éthanol amine sur le pyroborate d'hexylène glycol

Dans une première expérience, la mono méthyl éthanol amine s'est trouvée en défaut par rapport au Bore. Nous avons obtenu deux fractions :

. La première, en très faible quantité, est passée à 98°C sous 2mm de mercure de pression

$n_D^{33} = 1,4380$

P.M. = 201 (trouvé)

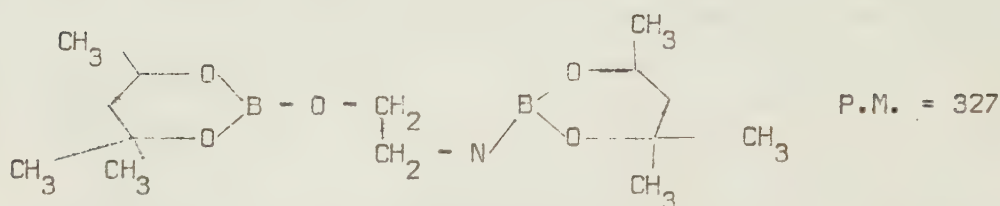


P.M. = 200

. La seconde, liquide incolore ou très légèrement ambré, passe à 140°C sous la même pression résiduelle.

$$n_D^{33} = 1,4369$$

P.M. = 326,7 (trouvé)

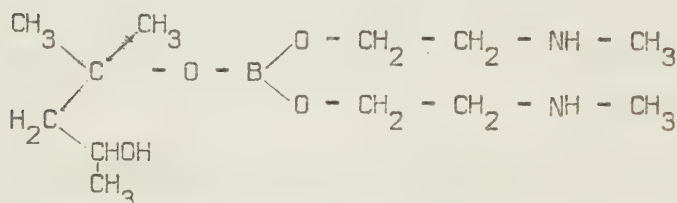


Au cours d'une seconde expérience, dans laquelle nous avons un léger excès d'éthanol amine par rapport au Bore, nous avons obtenu trois fractions.

- la première :

P.E. = 110°C (10 mm)

$$n_D^{33} = 1,4491$$



P.M. = 276

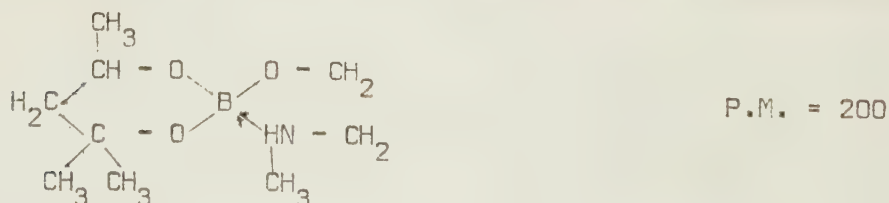
Eq_(N) = 138 (trouvé = 130)

- La seconde :

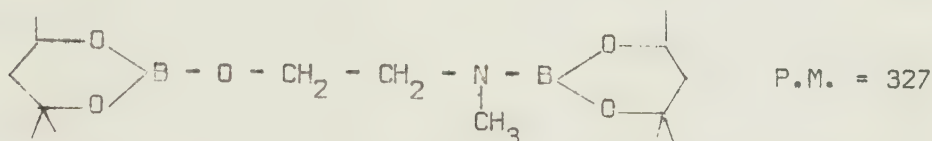
P.E. = 100°C (2 mm)

$$n_D^{23} = 1,4452$$

est identique à la première fraction de l'expérience précédente :



. La troisième : 150°C sous 2 mm est à nouveau le dérivé diborate monobasique :



Enfin, l'action de la mono méthyl éthanol amine sur le pyroborate de néopentyl glycol donne un solide, qui se sublime lorsque l'on veut effectuer la distillation sous vide.

Très blanc - aspect cristallisé et cotonneux.

P.F. = 116°C

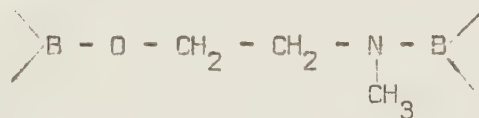


Odeur ammoniacale

P.M. = 262 (= Eq Bore) - trouvé = 265,30

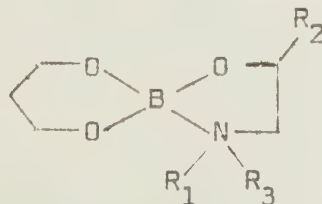
Eq_N = 131 (trouvé = 137)

Dans cette série de la mono méthyl éthanol amine, nous voyons que le groupe méthyle augmente la basicité de l'azote et celui-ci devient assez électronégatif pour effectuer la coupure du pyroborate, ce qui aboutit à la formation de dérivés :



Nous venons de voir l'action de certaines alcanol amines sur quelques pyroborates :

Nous avons obtenu les dérivés du type :



avec tous les pyroborates et :

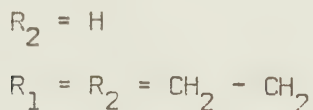
- la mono éthanol amine
($R_1 = H$ $R_2 = H$ $R_3 = H$)
- la di-éthanol amine
($R_1 = CH_2 - CH_2OH$ $R_2 = H$ $R_3 = H$)
- la phényl éthanol amine
($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $R_3 = R_2 = H$)
- la N-diméthyl éthanol amine
($R_1 = R_3 = CH_3$ $R_2 = H$)
- la mono isopropanol amine
($R_2 = CH_3$ $R_1 = R_3 = H$)

Les alcanol amines suivantes :

- la di-isopropanol amine
 $R_2 = CH_3$
 $R_1 = H$
 $R_3 = CH_2 - CHOH - CH_3$
- la mono méthyl éthanol amine
 $R_2 = H$
 $R_3 = H$
 $R_1 = CH_3$

ont réagi différemment.

Enfin, l'aziridine éthanol amine a donné le borate attendu avec le pyroborate d'hexylène glycol (et des polymères avec les autres)



Ces résultats s'expliquent en partie par un facteur stérique : les cycles dioxaborinanes sont sous forme "chaise" et les substituants sont

soit en position axiale, soit en position équatoriale. La chaîne alcool aminée se replie et il y aura déjà des interactions "substituants axiaux" du cycle avec les substituants de la dite chaîne.

Nous avons vu d'autre part que selon les cycles dioxaborinanes, l'atome de Bore avait plus ou moins tendance à se mettre sous la forme tétragonale sp^3 , forme qui favorise le repliement de la chaîne amino-alcool pour former la liaison donneur-accepteur.

Malgré certaines réactions "négatives", on peut voir, dans ces dérivés une nouvelle classe de composés cycliques organo-borés à chaîne amino-alcool stabilisant la molécule.

ETUDE INFRA-ROUGE

Dans la première partie, nous avons vu que les bandes d'absorption dues aux liaisons borates étaient celles se situant à 1265 cm^{-1} ; $1290\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$; 1340 cm^{-1} et 1375 cm^{-1} .

Nous avons vu aussi que déjà dans les diols de départ, nous avons les absorptions à 1375 cm^{-1} (déformation symétrique C - H des groupes CH_3) et à $1290\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ (vibration dans le plan de O - H).

Dans les spectres des alcool amines seules, nous retrouvons l'absorption des C - H des groupes CH_3 à 1375 cm^{-1} pour la mono isopropanol amine ; la N-diméthyl éthanol amine ; la di-isopropanol amine.

Nous avons groupé dans le tableau suivant les absorptions des alcool amines et de quelques esters correspondants, pour les nombres d'onde considérés : nous pouvons faire les remarques suivantes :

(voir Tableau)

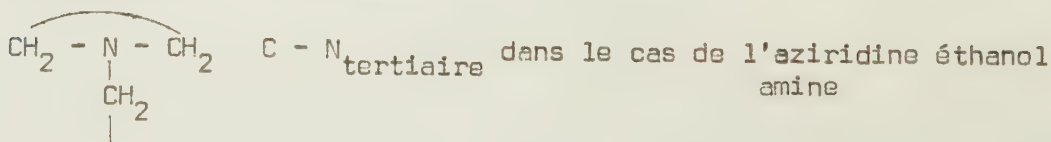
page suivante

1 - L'absorption nettement plus forte de la phényl éthanol amine à 1590 cm^{-1} est due essentiellement aux vibrations de valence dans le plan de C = C du noyau aromatique, plus qu'aux vibrations de déformation de N - H toujours très faibles pour les amines secondaires.

(Le spectre de cette phényl éthanol amine possède aussi un pic d'absorption à 690 cm^{-1} dû aux déformations C - H en dehors du plan caractéristique de 5 atomes adjacents libres).

2 - à 1265 cm^{-1} , seuls les spectres des phényl éthanol amine et aziridine éthanol amine présentent une absorption : il s'agit de vibrations de valence C - N

$\text{C}_{\text{aromatique}}$ - $\text{N}_{\text{secondaire}}$ dans le cas de la phényl éthanol amine



- Absorption en Infra-rouge.

N.B. 1). Les absorptions sont données en absorbances, obtenues en transformant les transmittances lues directement sur les spectres.

2). Les concentrations sont exprimées en moles par millilitre.

Dérivés	Concent ^{ti} .	1265 cm ⁻¹	1300 cm ⁻¹	1340 cm ⁻¹	1375 cm ⁻¹	1590 cm ⁻¹
<u>Alcanol amines</u>						
monoéthanol amine	1.10 ⁻⁴	0	0,022	0,029	0	0,044
mono-iso propanol amine	1.10 ⁻⁴	0	0	0,026	0,040	0,030
phényl éthanol amine	1.10 ⁻⁴	0,15	0,10	0,030	0	<u>0,300</u>
di-éthanol amine	1.10 ⁻⁴	0	0	0,040	0	/
di-isopropanol amine	1.10 ⁻⁴	0	0	0,050	0,080	/
azidirine éthanol amine	1.10 ⁻⁴	0,12	0	0	0	/
<u>Esters</u>						
T ₀	1.10 ⁻⁴	0	0,203	0,392	0,25	0
E1	1.10 ⁻⁴	0,24	0,23	0,45	0,26	0
T3	1.10 ⁻⁴	0,34	0,38	0,70	0,44	0,37
H4	1.10 ⁻⁴	0,31	0,557	0,64	0,64	/
T6	1.10 ⁻⁴	0	0,286	0,520	0,347	/
T7	1.10 ⁻⁴	0	0,350	0,49	0,370	/

3 - Alors que tous les esters borés vus dans la première partie : pyroborates, borates, et phényl borates ont une absorption à 1265 cm^{-1} la plupart des borates mixtes ne l'ont pas : nous la retrouvons dans le spectre des esters mixtes dont le spectre de l' amino alcool le possédait déjà, et nous la retrouvons dans le spectre des esters mixtes de la mono-isopropanol amine :

La différence fondamentale entre ces dérivés mixtes et les dérivés étudiés dans la première partie se trouve dans l'hybridation des orbitales de l'atome de Bore :

Bsp ² dans les pyroborates	}	(tout au moins, dans les solvants non polaires)
les borates		
les phényl borates		

Bsp³ dans les esters mixtes, en raison de la coordination interne

B $\leftarrow$ N (ou B $\leftarrow$ O dans les amino di-alcools)

Nous pensons que cette bande à $1265\text{ cm}^{-1} \pm 5$ peut être liée directement à la configuration de l'atome de Bore et à la planéité des liaisons du Bore.

4 - Disparition dans le spectre des borates mixtes d'alcool amines primaires de l'absorption à 1590 cm^{-1} dûe, nous l'avons vu, aux vibrations de déformations N - H : cette disparition serait provoquée par la liaison de l'azote et du bore qui modifie ces vibrations de déformation.

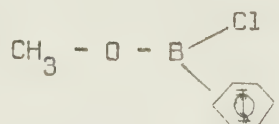
- à $3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, l'absorption de vibration de valence N - H est toujours présente dans les spectres des esters mixtes.

Il est à remarquer que plusieurs auteurs ont attribué la bande à 1340 cm^{-1} à une liaison B-O; et ont noté que l'absorption est d'autant plus forte que la liaison B-O a un caractère plus grand de double liaison : dans des composés tels que :



absorption à 1340 cm^{-1} forte

dans un composé tel que :



disparition de la bande à 1340 cm^{-1} parce que la liaison B - O n'a plus son caractère de double liaison.

Donc cette absorption à 1340 cm^{-1} serait en relation avec la configuration de l'atome de Bore ; c'est-à-dire que notre hypothèse au sujet de l'absorption à 1265 cm^{-1} est la leur au sujet de la bande à 1340 cm^{-1} .

Nous pouvons conclure que dans les dérivés borés, on trouve en infrarouge les liaisons du Bore du type B - O; B - N ... dans tout le domaine de $1300 - 1400\text{ cm}^{-1}$; d'autres à 1400 cm^{-1} ; que l'on trouve toujours une absorption forte vers 1300 cm^{-1} à 1380 cm^{-1} ; mais que cette question reste néanmoins complexe et offre de nombreux sujets de recherche.

MATERIEL ET TECHNIQUES UTILISEES

- Les analyses élémentaires de carbone, hydrogène et azote ont été faites sur un appareil "Micro-analyser C.H.N." (Hewlett Packard F.M. Division Scientific).

- Les dosages de bore ont été faits selon la méthode A.O.A.C.⁽¹⁾: Minéralisation alcaline (NaOH 15 %) puis passage en milieu acide et dosage de l'acide borique par alcalimétrie en présence de mannitol.

(1) A.O.A.C. = Official methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists - 1960 - 9e édition - HORWITZ chairman and editor.

- Les titrations ont été réalisées à l'aide d'un potentiomètre enregistreur METROHM HERISAU.

- Les indices de réfraction ont été mesurés à l'aide d'un réfractomètre Universel O.P.L.

- Les points de fusion et d'ébullition ont été déterminés sur un appareil BUCHI-TOTTOLI ; les points de fusion ont été mesurés aussi sur un banc de KÖFLER.

- Les études spectrographiques :

. dans le domaine U.V., ont été faites sur un appareil BECKMAN (DK 2 A).

. dans le domaine I.R., ont été faites sur un appareil BECKMAN (IR 10).

. R.M.N., sur un appareil VARIAN, dans les Laboratoires VARIAN.

-:-:-:-:-

TROISIEME PARTIE

ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES

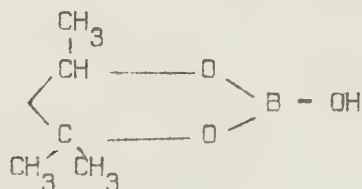
ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES

Il était tentant, possédant ces structures, qui à notre connaissance n'ont jamais été synthétisées (nous parlons des borates mixtes d'amino-alcools) de voir si elles possédaient une activité pharmacodynamique. On pouvait l'espérer, compte tenu de l'affinité du Bore pour le Système Nerveux Central, entre autre, de la structure glycol retrouvée dans de nombreux tranquillisants, et de la structure éthyl-amine, $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}$ active elle aussi.

Certains dérivés sont actuellement étudiés dans un laboratoire de pharmacodynamie, et nous pouvons donner les résultats fournis par une rapide étude, résultats qui seront à préciser par la suite.

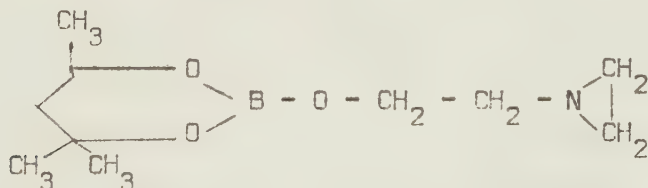
Les dérivés étudiés ont été :

- le monoborate d'hexylène glycol : appelé H₁

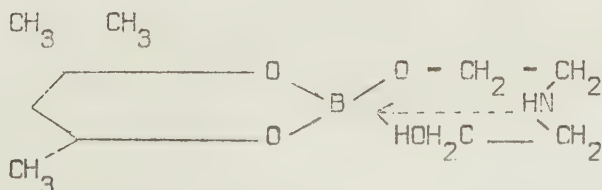


(triméthyl 4.4.6.6. dioxane 1.3. hydroxy 2 borinane)

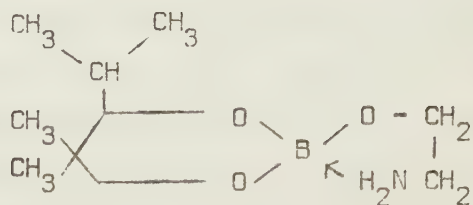
- le triméthyl 4.4.6.6. dioxane 1.3. aziridino éthoxy 2 borinane appelé H₄



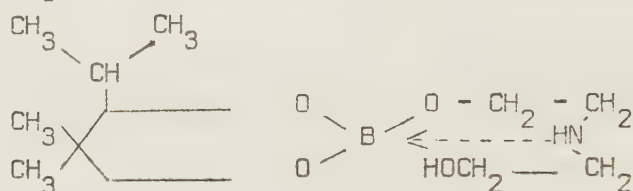
- le triméthyl 4.4.6.6. dioxane 1.3. éthanol amino (2') éthoxy 2 borinane appelé H₆



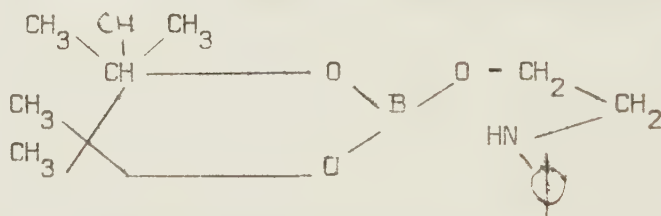
- 1'isopropanol 4 diméthyl 5.5. dioxo 1.3.(amino 2') éthoxy 2 borinane
appelé I°



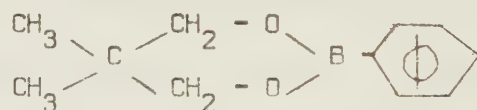
- 1'isopropyl 4 diméthyl 5.5. dioxo 1.3. (éthanol amino 2') éthoxy 2
borinane appelé I₆



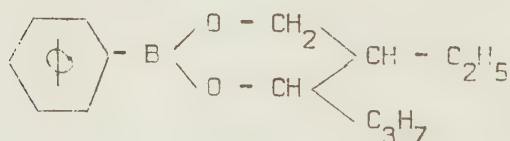
- 1'isopropyl 4 diméthyl 5.5. dioxo 1.3 (anilino 2' éthoxy 2 borinane
appelé I₃



- le phényl borate de néopentyl glycol



- le phényl borate d'éthyl hexanediol



La toxicité aiguë chez la souris, déterminée par injection intra-péritonéale de 0,5 ml d'une solution à 5% par 20 g de poids est généralement faible.

H₁, H₆, T₀ ne sont pas toxiques.

H₄ a une DL 50 de 0,300 g/kg.

T₃ a une DL 50 de 0,500 g/kg.

Le phényl borate de néopentyl glycol a une DL 50 de 0,65 g/kg et le phényl borate d'éthyl hexanediol a une toxicité aiguë de 1 g/kg.

- Chez la souris, T₀, T₆, H₆, provoquent à dose extrêmement forte un sommeil de quelques minutes. Le produit T₃ provoque un sommeil beaucoup plus long (15 mn). Mais celui-ci est entrecoupé de myoclonies. Enfin, toujours chez la souris, le produit H₄ loin de provoquer le sommeil, amène au contraire une sialorrhée importante et des crises toniques et cloniques.

- Chez le rat, par voie intra-péritonéale, à la dose de 100 et 200 mg/kg, le pharmacologue note que les composés H₁, H₆ et T₀ sont doués d'une action tranquillissante mineure, donnant une réponse positive au "test de la barre".

Le composé H₄ à cette dose a tué les animaux, la mort survenant dans un tableau de crises épileptiques. L'état d'excitation était extrême, d'origine centrale et médullaire sans doute. A dose nettement plus faible, 5 à 10 mg/kg, les phénomènes d'excitation sont toujours présents.

L'interaction : dérivés borés/nembutal a été étudiée, toujours chez le rat. Les dérivés borés étaient injectés dix minutes avant le nembutal à la dose de 50 mg/kg (pour H₁, H₆ et T₀). Le temps d'endormissement, de deux minutes trente secondes est raccourci, mais ceci est peu sensible parce que ce temps est déjà très court ; par contre cette dose de 50 mg/kg associée au nembutal provoque la mort des animaux. La dose de 25 mg/kg, toujours administrée dix minutes avant le nembutal, provoque un sommeil de quatre à cinq heures alors que le sommeil dû au nembutal seul est d'une heure trente minutes. Il y a donc une synergie très importante vis-à-vis du nembutal; il vaudrait mieux d'ailleurs parler d'une potentialisation : en effet on dis-

tingue en pharmacodynamie, d'après BENAKIS et MATHIES, trois catégories de potentialisateurs :

- "- des médicaments agissant sur d'autres médicaments,
- des produits tels que vitamines, glucides, métabolites intermédiaires, hormones...
- des substances organiques de synthèse sans action pharmacodynamique propre".

Il est évidemment difficile de préjuger du mode d'action de nos esters borés, cependant il semble que ces substances appartiendraient à la troisième catégorie.

Quant au produit H_4 , ester à noyau aziridinique, il exerce une protection très nette de l'animal contre le nembutal et ceci a été vérifié par des données électro-encéphalographiques chez le lapin.

- Action de H_4 chez le lapin :

Un lapin de 2,5 kg trachéotomisé, est curarisé par injection de Flaxédil, et placé sous ventilation artificielle. Un cathéter placé dans la veine saphène postérieure d'un membre postérieur, permet l'injection des produits à tester.

L'enregistrement de l'électro-encéphalogramme est réalisé au moyen de quatre électrodes, deux frontales et deux occipitales.

L'enregistrement de l'électro-cardiogramme se fait en position D_I . On fait un premier enregistrement témoin de l'état de veille, interrompu par un coup de sifflet.

Puis on procède aux injections du dérivé H_4 : première injection = 1 ml d'une solution à 1 % dans du serum physiologique ; on peut noter, surtout à la sixième minute, une nette modification du tracé, accentuée encore par une deuxième injection de 3 ml.

L'administration de 0,5, puis 0,5 puis 1 ml, puis 3 ml de nembutal vétérinaire reste sans effet, alors que sans protecteur, une injection de 2 ml de nembutal suffit à arrêter l'activité encéphalographique.

L'électrocardiogramme marque aussi quelques perturbations qui viennent s'ajouter aux manifestations d'hypertension remarquées chez les animaux.

Les substances envisagées, mis-à-part le dérivé H_4 , sans avoir une

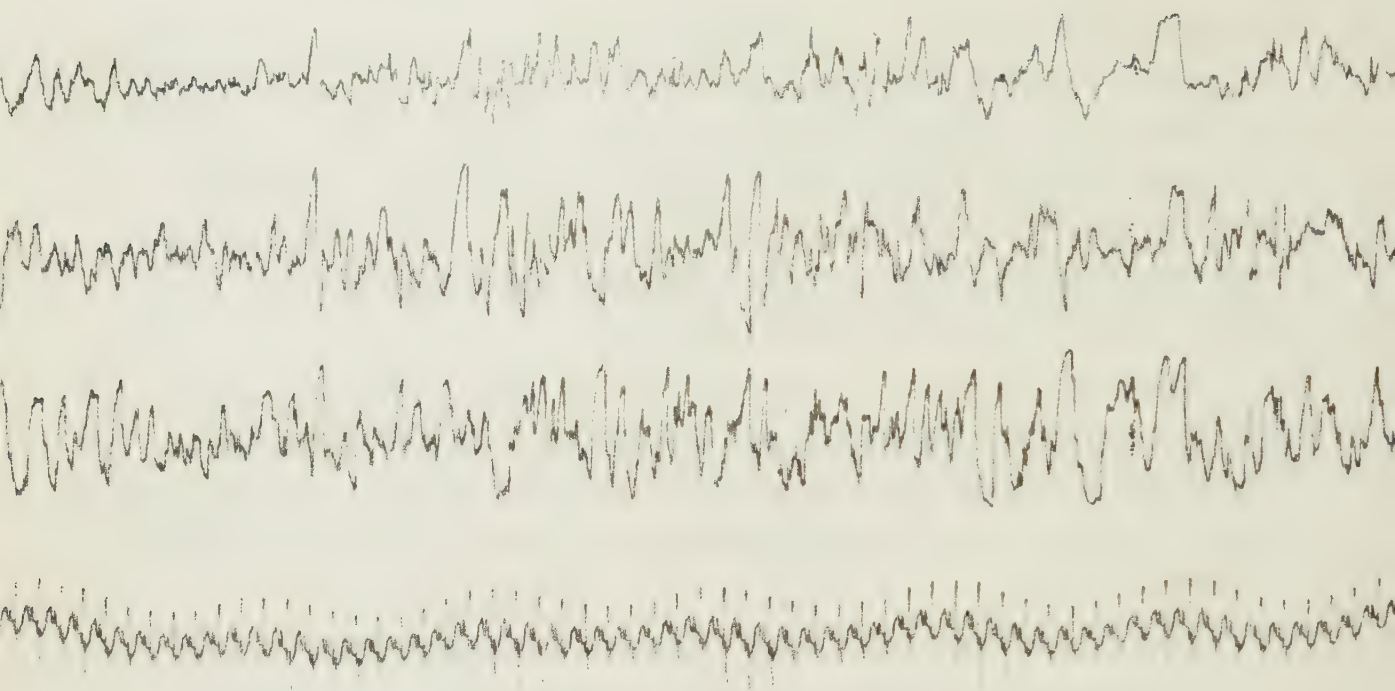
action très importante par eux-mêmes, provoquent une forte potentialisation du pouvoir hypnotique des Barbituriques, et ceci est à rapprocher de l'action de l'acide phényl borique : ce dernier n'est pas hypnotique par lui-même mais accentue et prolonge l'action des barbituriques de façon considérable. Ce n'est donc pas à proprement parler une synergie comme le souligne le Professeur CAUJOLLE (mais un effet potentialisateur dont nous avons déjà parlé, nous référant à BENAKIS et MATHIES).

Quant aux réactions surprenantes d'excitation, survenant au cours de l'intoxication par ces dérivés à action sédativ, à forte dose, elles sont à rapprocher de celles observées lors des intoxications par le borate de sodium chez la souris, et par le phényl borate de sodium à la fois chez le rat et la souris.

Nous sommes donc en présence d'une série active sur le Système Nerveux. Cette action semble complexe et doit être précisée.

Le dérivé aziridinique H_4 , se distinguant non seulement des dérivés de sa famille : (borates mixtes d'amino alcool) mais encore des dérivés connus du Bore qui n'avaient encore jamais présenté d'action inhibitrice des barbituriques, nous intéresse à un autre point de vue. En effet, il serait bon de voir l'action antimutotique de ce dérivé. Nous l'avons vu, le noyau aziridine possède une action nette et se trouve dans les structures de plusieurs agents alkylants (THIOTEPA, etc...). On pourrait donc espérer une action antimutotique de ce borate mixte. Et on pourrait aussi envisager de faire cet ester mixte avec un atome de bore¹⁰ de façon à associer l'irradiation neutronique du Bore¹⁰ à l'action alkylante de l'aziridine.

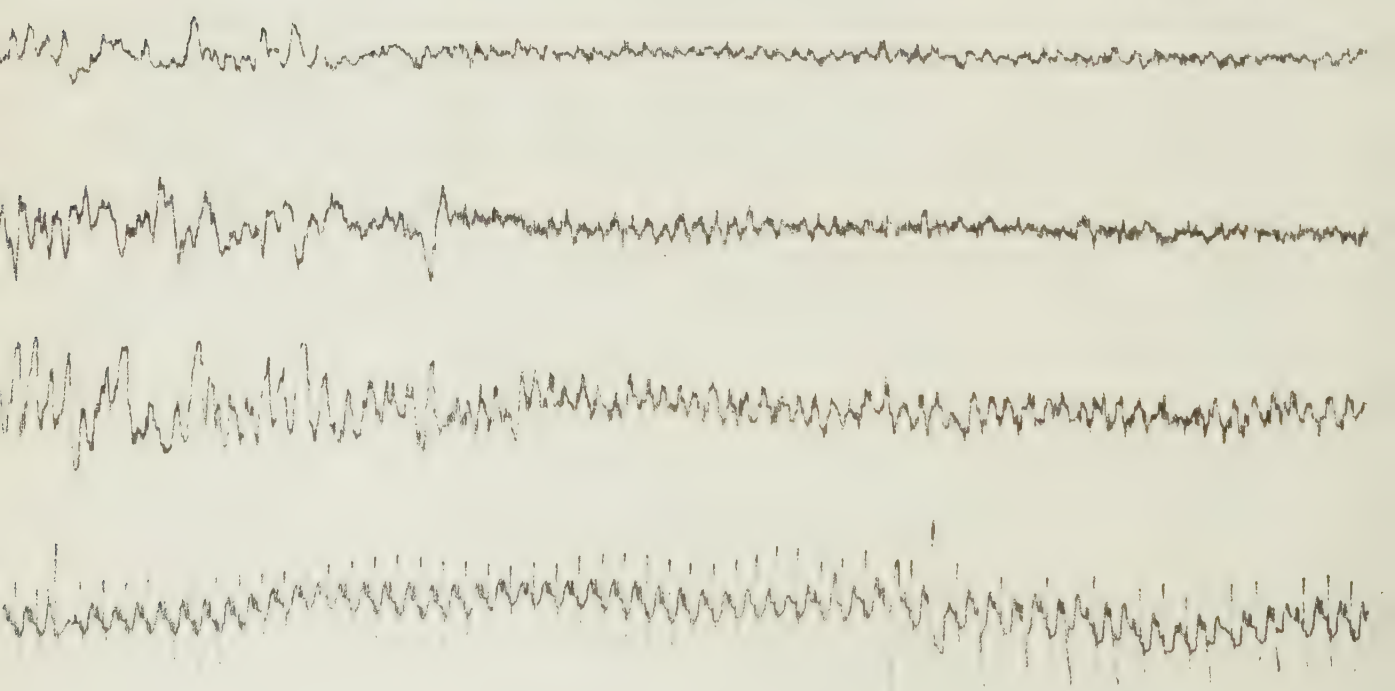
170203



TÉMOIN 'RÉACTION D'ARRÊT' au coup de Sifflet

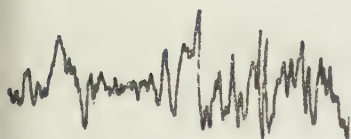
↓
s

170206

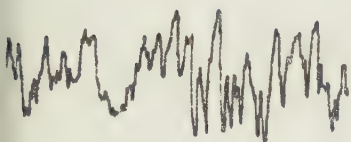




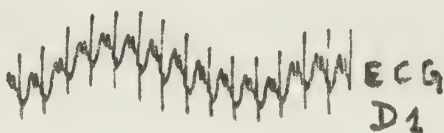
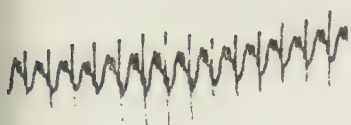
2F



20



FO



ECG
D1

intra veineux
à 3 gels 1%

3 min

6 min

↑
H₂ 3 cm³

3 min

ACTION DE H₂

sur le EEG

du Lapin



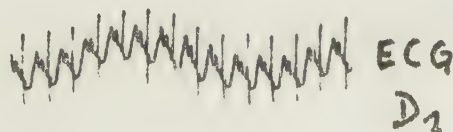
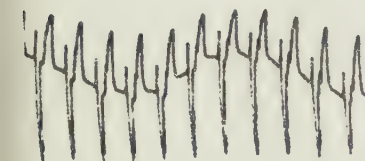
2F



20



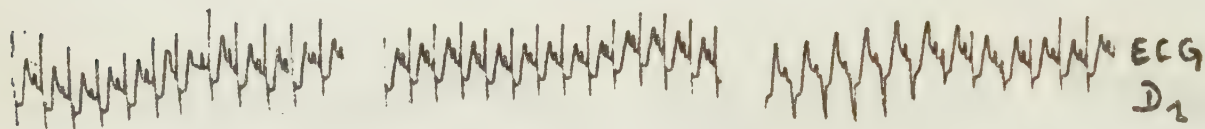
F.O



ECG
D1

7 min

18 min 105



25^{me} après H₄

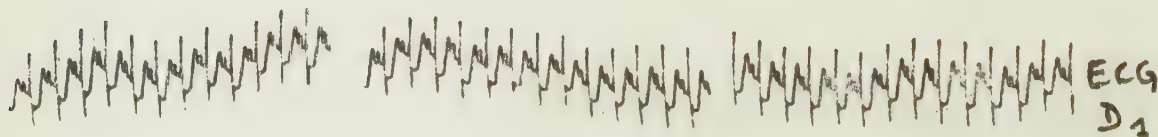
↑
Numb. 0.5ml

1^{me} après

↑
Numb. 0.5ml

1^{me} après

PROTECTION DE
H₄ vis à vis
du NEMBUTAL
sur le cerveau
du lapin



↑
Numb. 1cm³ 1^{me} après

↑
Numb. 3cm³

1^{me} après

5^{me} après

CONCLUSION

Le but de notre travail était de trouver des structures stables à noyau dioxaborinane pouvant avoir une activité thérapeutique.

Nous avons utilisé la possibilité de coordination qu'offrait la structure amino-alcool, ces deux fonctions étant portées par des carbones voisins.

A partir d'une série d'alcanol amines et d'une série de dioxaborinanes, nous avons obtenu un certain nombre de dioxaborinanes stables, à chaîne aminée.

Leur préparation a toujours été réalisée par des méthodes simples et classiques d'entraînement azéotropique de l'eau formée au cours de la réaction de synthèse.

Quelques produits ont été rapidement analysés dans un laboratoire de pharmacodynamie et se sont révélés être de puissants potentialisateurs des barbituriques.

Un dérivé toutefois, possède une action antagoniste marquée vis-à-vis de ces mêmes barbituriques.

Ce travail n'est qu'une toute petite partie des recherches réalisées dans de nombreux laboratoires, tant en France qu'à l'étranger, et qui contribuent à la connaissance de la chimie du bore qui prend de plus en plus d'importance.

INTRODUCTION

- BORON, METALLO-BORON COMPOUNDS - Edt by Roy ADAMS.
- BORAX TO BORANES - n° 32 (introduction par D.R. MARTIN).
- ORGANIC CHEMISTRY OF BORON - W. GERRARD (Academic press-London New-York).
- CAUJOLLE - Prod. Pharm. 1951, 6, p. 117.
- YALE; BERGHEIM; SOWINSKY; BERNSTEIN; FRIED; J. Amer. Chem. Soc, 1962, 84 689.
- HUTTER; SCHIERLEIN; KNUSEL ... - Helv. Chim. Act. 1967, 50 -6-, 1533.
- NYILAS; SOLOWAY - J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, n° 11, 2681.
- ZIMMER; ANDREWS; SILL - Arzn. Forsch. Dstch. ; 1967, 17, n° 5, 607.
- PROGRESS IN BORON CHEMISTRY - tome 1 - Edt STEINBERG et Mc CLOSKEY.
- PLOQUIN - Bull. Soc. Sc. Hygiène alimentaire de l'Association Française des Techniciens de l'Alimentation animale et de l'Association Française de Zootechnie, 1967, 55, n°s 1 - 2 - 3 : Le Bore dans l'Alimentation.
- DAVIDSON; FRENCH; - Chem. Ind. 1959, 750.
- Linus PAULING - Nature de la liaison chimique et structure des Molécules et cristaux.

PRODUITS DE DEPART

- CODEX 1965
- HANDBOOK OF CHEMISTRY-PHYSICS - 43ème Ed.
- BORON, METALLO-BORON COMPOUNDS - Edt by Roy ADAMS - chap. Toxicology - LEVINSKAS.
- PLOQUIN - Le Bore dans l'Alimentation - Cf Introduction.
- NGUYEN PHU LICH - Thèse Doct. Pharm. Etat - PARIS 1963.
- P.H. KEMP - CHEMISTRY OF BORATES - 1956, Borax consolidated limited, London.
- LAPPERT. - Chemical Reviews - 1956, 56, p. 964-1064.
- BEAN; JOHNSON - J. Amer. Chem. Soc., 1932, 54, p. 4415.
- CAUJOLLE; GAYREL - C.R. Acad. Sc., 1955, 240, p. 1374.
- CAUJOLLE; BOISLAMBERT; GOUT; GOUT-TABOURIECH - Thérapie - 1960, 15, 792-802.
- CAUJOLLE; GOUT; GOUT-TABOURIECH - Ann. Pharma. Fr., 1959, 17, n° 3.
- CAUJOLLE; LAVAUUR; GOUT-TABOURIECH - Bull. Acad. Nat. Med., 1960, 144.
- CAUJOLLE; ROUX; MOSCARELLA - Bull. Acad. Nat. Med. 1954, 118.

BIBLIOGRAPHIE - PRODUITS DE DEPART (suite)

- KATO; WADA; TSUZUKI - Bull. Chem. Soc. Jap. 1962, 35, n° 7.
- GAYREL; ROUZET, - Ann. Pharm. Fr., 1952, 10, p. 649.
- I. MELLAN - Polyhydric Alcohols (Spartan Books)
- KIRK; OTHMER - 10, p. 676 et suiv.
- MARSDEN; MANN - Solvents Guide.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA - XVII, 1965, p. 247.
- PFAU; PLATTNER - Helv. Chim. Acta - 1932, 15, 1250-67.
- HERMANS Z. - Anorg. Ch., 1925, 142, 103.
- GRIGNARD ; FLUCHAIRE - A. Ch. (10), 9, 46.
- BUSCARONS; PARAIRA - Chimie Analytique, 1967, 49, n° 8, p. 401.

Première partie

PYROBORATES

- STEINBERG - Organo Boron Chemistry, vol. 1, p. 354, 382, 161 (Interscience - J. WILEY et Sons).
- LAPPERT - Chemical Reviews, 1956, 56, p. 963-970-971.
- ANTONOV; LISICYN; STASINEVICH ... - Khim. Promyshl. S.S.S.R., 1964, 40, n° 9, 665.
- GERRARD; LAPPERT - J. Chem. Soc., 1951, 1020.
- CHARLOT; TREMILLON - Les Réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus (Gauthier-Villars Editeur, 1963) p. 308 - 309.
- PLOQUIN - Bull. Pharm. Bordeaux, 1957, 96, 153.
- HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS - 43ème édition.
- FAY, SZABO U.S. Pat. 2 767.069 (1956)
- DEGRAY, BELDEN U.S. Pat. 2 965.459 (1960)
- LIAO; EMRICK; HOOK U.S. Pat. 3 011 880 (1961)
- IRISH U.S. Pat. 2 931.774 (1960)
- FAY SZABO U.S. Pat. 2 961.380 (1960)
- EMRICK; LIAO; HOOK U.S. Pat. 3 011.881 (1961)
- IRISH U.S. Pat. 3 009.791 (1961)
- EMRICK U.S. Pat. 3 009.791 (1961)
- SPIKE;... U.S. Pat. 2 961.459 (1960)
- STANDARD OIL COMPAGNY Brit.Pat. 822.279 (1959)

BORATES

- DARLING; LIAO U.S. Pat. 2 989.467 (1961)
468
469
470
- BAMFORD; FORDHAM;- Chem. Abst. 1962, 56, 5991.
- STEINBERG - Organo Boron Chemistry, vol. 1 p. 349-371.
- HERMANS - Z. Anorg. Chem. 1925, 142, p. 89
- THOMAS; HARLES U.S. Pat. 2 795.548 (1957)
- DARLING; FAY; SZABO U.S. Pat. 2 741.548 (1956)
- FAY; SZABO Can. Pat. 572.203 (1959)
- LIAO Can. Pat. 609.257 (1960)
- STANDARD OIL COMPAGNY Brit.Pat. 2 848.312 (1958)
- GERRARD - The Organic Chemistry of Boron (Academic Press)
- WIEMANN; CHUCHE; PASCAL - Relations entre la structure et les propriétés physiques (Masson et Cie - 1965) p. 323.
- SILVERSTEIN; BASSLER - Spectrometric identification of organic compounds (J. Wiley et Sons)
...Brit Pat. 863.689 (22 mar. 1961).
- DALE - J. Chem. Soc., 1961, 922.
- KEMP. Peter H. - The Chemistry of Borates, p. 29 (Academic Press).

PHENYL-BORONATES

- PENE A.M. - Toulouse Pharmaceutique, 1966, 1er sem., 13, n°1.
- KUIVILA; KEOUGH SOBOCZENSKI - J. Org. Chem., 1954, 19, 780.
- BOURNE; LEES; WEIGEL; - J. Chem. Soc. G.B., 1965, Juin, p. 3798-3802.
- KATO; WADA; TSUZUKI - Bull. Chem. Soc., Jap. , 1962, 35, n°7.
- SUGIHARA; BOWMAN - J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, p. 2443.
- WOLFROM; SOLMS - J. Org. Chem., 1956, 21, p. 815
- BOWIE; MUSGRAVE - J. Chem. Soc. G.B., 1963, p. 3945-3949.
- FARTHOuat (ROUSSEL; UCLAF) - Brevet n° 1.331.315.
- GERRARD - The Organic Chemistry of Boron (Academic Press - 1961).
- SILVERSTEIN; BASSLER - Spectrometric identification of Organic Compounds (J. Wiley et Sons).
- CHRISTOPHER; TULLY - J. Org. Chem., 1958, 80, p. 6516.

BIBLIOGRAPHIE - PHENYL-BORONATES (Suite)

- PANNETIER - Cours de Chimie Générale - Atomistique et Liaisons, p. 391.
(Masson et Cie).
- PLOQUIN J. - Bull. Soc. Pharm. Bordeaux - 1958, 97, p.145.

Deuxième partie

BORATES MIXTES

- KORSHAK; ZAMJATINA; BEKAZOVA; OGANESJAN; SOLOMATINA - Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Ser. Khim., 1963, n° 8, p. 1496-1502.
- STEINBERG; HUNTER - J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, p. 853.
- SCHLEPPNIK; GUTSCHE - J. Org. Chem. U.S.A., 1960, 25, p. 1378, n°8.
- MUSGRAVE; PARK - Chem. et Ind. London, 1955, p. 1552.
- WEIDMANN; ZIMMERMAN - Ann. 1958, 619, p. 28.
- INDEX MERCK - 1960 - 7ème édition.
- CHARLOT - TREMILLON - Les Réactions chimiques dans les solvants et les sels fondus, p. 85 (Gauthier-Villars Editeur).
- GRIGNARD; DUPONT; LOCQUIN; - Traité de Chimie Organique, tome XII, p. 454.
- KIRK; OTHMER - vol. 1, p. 811, 2ème édition.
- KUHLMANN; MARLES - Brochures techniques des Amietols.
- HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS - 43 et 46 ème éditions.
- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES - 13ème édition (Mack Publishing co).
- DUMAS - Prod. Pharm., 1960, 15, n° 12, 571.
- WERNER; O'BRIEN - Austr. J. Chem. 1955, 8, 355;
Austr. J. Chem. 1956, 9, 137.
- LETSINGER; SKOOG - J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2489.
- LETSINGER; REMES - J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2491.
- RAO - Chemical Applications of Infrared Spectroscopy (Academic Press).
- CROSS - Introduction à la spectroscopie infra-rouge (Azoulay -Editeur)
- WEIDMANN - ZIMMERMAN - Ann. 1959, 620.

Troisième partie

ASPECTS PHARMACODYNAMIQUES

- BENAKIS; MATHIES - Prod. Prob. Pharm., 1968, 23, n° 5, p. 276-282.
- CAUJOLLE; GAYREL; ROUX; MOSCARELLA - Bull. Acad. Med., 1951, 135, p. 314.
- CAUJOLLE; GOUT; GOUT-TABOURIECH - Cptes. Rendus Acad. Sc. (Pharmacodynamie), 1959, 248, p. 751.

Par délibération du Conseil en date du 7 Mars 1962,
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation,
ni improbation.

Vu, le Président de Thèse,

J. PLOQUIN

Vu, le Doyen de la Faculté

J.P. KERNEIS

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie.

M. SCHMITT

